

**Struktur-Untersuchungen
an konjugierten Basen von N-Benzyl-isochinolinium-
Kationen und deren Benzaldehyd-Addukten**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Gernot Müller
aus Wanfried

Gießen 1971

**Struktur-Untersuchungen
an konjugierten Basen von N-Benzyl-isochinolinium-
Kationen und deren Benzaldehyd-Addukten**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

Gernot Müller
aus Wanfried

Gießen 1971

D 26



Dekan: Prof. Dr. Gernot Eder

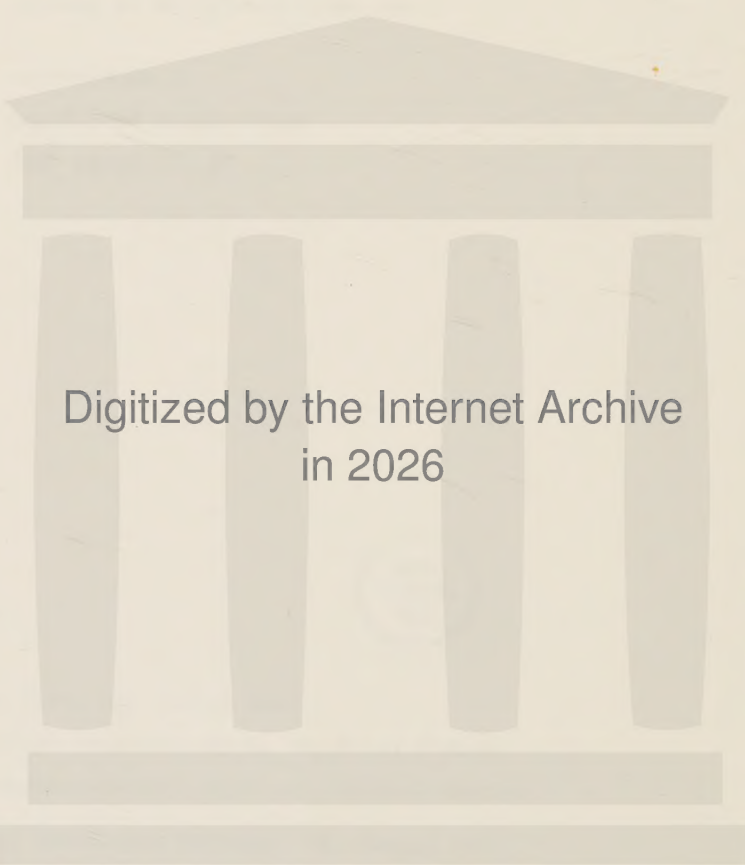
I. Berichterstatter: Prof. Dr. Fritz Kröhnke

II. Berichterstatter: Prof. Dr. Hans-J. Seifert

Tag der mündlichen Prüfung: 14. Januar 1971

Tenir la définition des acides,
c'est tenir la clef de la chimie.

G. de Morveau,
Encyclopédie Méthodique
Bd. I, Paris 1786



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545914_0016

I n h a l t

A. <u>Einleitung</u>	1
B. <u>Beispiele strukturell aufgeklärter Basen aus Cyclim=</u> <u>monium-Kationsäuren</u>	3
1. Pyridinium-Phenacylid	
2. Dimeres aus N-Phenacyl-isochinolinium-Kation	
3. "Oxazolidin" aus Isochinolinium-äthanol	
4. Übersicht	
C. <u>Das Dimere aus N-p-NO₂-benzyl-isochinolinium-Kation</u>	8
1. Darstellung und Eigenschaften	
2. Strukturaufklärung durch NMR; Doppelresonanz	
D. <u>Methylenbasen aus 1-Methyl-isochinolinium-Kationen</u>	14
1. Literaturübersicht	
2. Darstellung und Eigenschaften	
3. Strukturaufklärung durch NMR	
4. Reaktion mit Alkylhalogenid	
5. Reaktion mit Pikrylchlorid	
E. <u>"Oxazolidine"</u>	23
1. Unterschiedliche Reaktion der Benzyl- und Nitrobenzyl- isochinolinium-Kationen	
2. Halogenierung	
3. Versuche mit 1-Methyl- und 3-Methyl-isochinolinium- Kationen	
F. <u>Dimere Base aus N-Benzyl-isochinolinium-Kation und Benz=</u> <u>aldehyd</u>	30
1. Eigenschaften der Base	
2. Bromierung	
3. Infrarot-Spektroskopie	
4. Möglicher Bildungsmechanismus und Strukturvorschlag	
5. Kernresonanz bei 60, 100 und 220 MHz	
6. Massenspektrometrische Untersuchung	
G. <u>Anhang: Base aus N-Phenacyl-chinolinium-Kation</u>	56
H. <u>Zusammenfassung</u>	57
Experimenteller Teil	59

A. Einleitung

Im Jahre 1923 wurde von J.N.Brönsted^{1a)} und T.Lowry^{1b)} eine umfassende Definition für Säuren und Basen vorgeschlagen:

Säuren sind Stoffe, die Protonen abgeben können,

Basen sind Stoffe, die Protonen aufnehmen können.

In der Chemie der organischen Stickstoffverbindungen hat sich diese allgemeinere Sprachregelung noch nicht voll durchgesetzt. Eine Klarstellung der Begriffe, einschließlich der veralteten, erscheint daher gleich zu Beginn zweckmäßig.

Wenn B eine organische Verbindung des dreiwertigen Stickstoffs ist, so nennt man:

$\text{HB}^+ \text{X}^-$ Ammonium-Salz

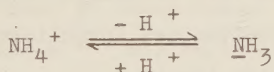
$\text{HB}^+ \text{OH}^-$ Ammonium-Hydroxid, Base (im alten Sinn)

$\text{HB}(\text{OH})$ Pseudobase, Carbinolbase, Oxydihydrobase, Cyclaminol
(nicht ionogen)

HB^+ Ammonium-Kation, Kationsäure (in Brönsted's Sinn)

B Anhydrobase, Base (in Brönsted's Sinn)

Nach Brönsted's Definition sind HB^+ und B ein konjugiertes Säure-Base-Paar wie



Ist der quaternäre Stickstoff in HB^+ Glied eines Ringes, sagt man auch Cyclammonium-Kation; wenn eine Ringdoppelbindung vom Stickstoff ausgeht, auch Cyclimmonium-Kation.

In der vorliegenden Arbeit werden Verbindungen beschrieben, die durch Abspaltung eines Protons aus N-Benzyl-isochinolinium-

1a) J.N.Brönsted, Recueil Trav.chim.Pays-Bas 42, 718 (1923)

1b) T.Lowry, Chem.and Ind. 42, 43 (1923)

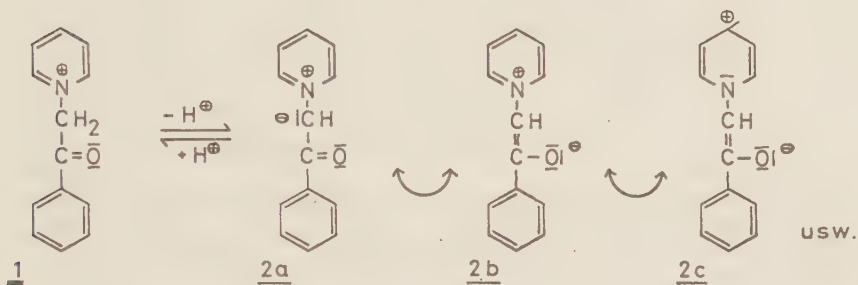
Kationen entstehen - also konjugierte Basen hiervon. Da jedoch bei den untersuchten Cyclimmonium-Kationen kein Proton direkt an den quaternären Stickstoff gebunden ist, kann sich mit Alkali nicht in trivialer Weise ein Amin als konjugierte Base bilden. Vielmehr muß das Proton aus HB^+ in der Nachbarschaft des quaternären Stickstoffs von einem C-Atom abgespalten werden - was erhebliche Probleme hinsichtlich der Struktur und Stabilität (bzw. Stabilisierung) des Restmoleküls B aufwirft.

Für vergleichbare Basen B sind bereits mehrere verschiedene Struktur-Prinzipien vorgeschlagen worden, z.B. Betaine (Ylide), Dimere unterschiedlicher Verknüpfung, cyclische Pseudobasen=äther und andere. Eine zuverlässige Strukturaufklärung in diesen Verbindungsklassen ist praktisch nur mit Hilfe moderner molekülspektroskopischer Methoden möglich; klassische Strukturbeweise sind nur bedingt von Wert, weil sie das Molekül oft in mehreren Stufen verändern und wegen mangelhafter Überschaubarkeit dieser Reaktionsmechanismen keinen eindeutigen Rückschluß ermöglichen.

Die Strukturuntersuchung konjugierter Basen aus N-Benzyl-iso-chinolinium-Kationen, die zum Teil erstmalig dargestellt, zum Teil durch Revision alter Arbeiten neu formuliert worden sind, ist Gegenstand der vorliegenden Arbeit.

B. Beispiele strukturell aufgeklärter Basen aus Cyclimmonium-Kationsäuren

1. Ylid aus N-Phenacyl-pyridinium-Kation (Enol-Betain)



Verbindungen des Typs 2, die mit verdünnten Säuren augenblicklich das Phenacyl-pyridinium-Salz 1 zurückbilden, wurden 1933 fast gleichzeitig von F.Kröhnke²⁾ und F.Krollpfeiffer³⁾ dargestellt.

F.Kröhnke erschloß in der Folgezeit zahlreiche synthetische Möglichkeiten mit dieser Verbindungsklasse.

Die Base 2 wurde von F.Kröhnke als "Enolbetain" bezeichnet und mit der Strukturformel 2b beschrieben. Gleichwohl wurde bereits damals von den Autoren^{2,3)} die Möglichkeit diskutiert, daß die Base 2 durch eine Strukturformel allein nicht vollständig beschrieben sei. Der Begriff der "Mesomerie" wurde gerade um diese Zeit von C.K.Ingold⁴⁾ eingeführt; Arbeiten von E.Weitz und F.Arndt ("Zwischenzustand") sowie von L.Pauling und G.W.Whealand ("Resonanz") hatten in den Jahren zuvor den Boden bereitet.

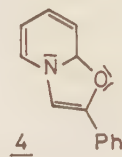
Die Untersuchung der wahren Bindungsverhältnisse in der Base 2 ist ohne Zuhilfenahme der modernen spektroskopischen Methoden sehr schwierig. Prinzipiell müssen neben der zwitterionischen,

2) F.Kröhnke, Ber.dtsch.chem.Ges. 66, 604 (1933); 68, 1177 (1935)

3) F.Krollpfeiffer, A.Müller, Ber.dtsch.chem.Ges. 66, 739 (1933)

4) C.K.Ingold, J.Chem.Soc.(London) 1933, 1120

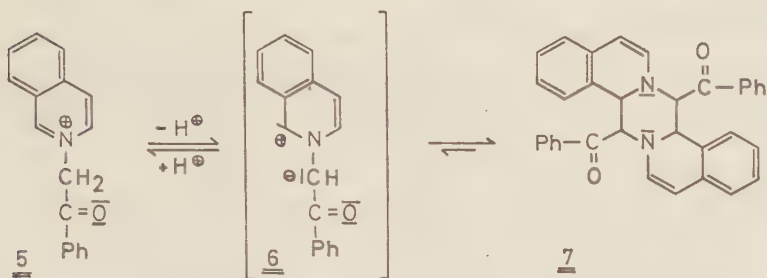
mesomerie-stabilisierten Ylid-Struktur noch die Produkte eines intra-molekularen Ringschlusses 4 und einer Dimerisierung in Betracht gezogen werden. Alle drei möglichen Strukturtypen können jedoch über eine gemeinsame reaktive Zwischenstufe hinweg die gleichen chemischen Reaktionen geben und somit chemisch nicht unterschieden werden.



Allein das Vorliegen einer Carbinolbase im Sinne H.Deckers⁵⁾ konnte durch die Elementaranalyse ausscheiden. Eine Bestätigung der Struktur als Enolbetain (=Ylid) im Sinne F.Kröhnkes⁶⁾ lieferten C.A.Henrick, E.Ritchie und W.C.Taylor⁷⁾ mit Hilfe der NMR-Spektroskopie. Demzufolge ist in Phenacyl-pyridinium-Kationsäuren 1 das beweglichste, am stärksten acide Proton an der N-Methylen-Gruppe zu finden, zumal diese nicht nur durch den quaternären Stickstoff, sondern auch durch eine Carbo-nyl-Gruppe "aktiviert" wird. In ihren Synthese-Möglichkeiten sind die CH-Säuren vom Typ 1 oft mit dem Acetessigester verglichen worden; kinetische Messungen der CH-Acidität durch R.G. Pearson und R.L.Dillon⁸⁾ ergaben, daß 1 mit einem pK_a -Wert von 10,51 sogar ein wenig stärker acide ist als Acetessigsäureäthylester mit $pK_a = 10,8$ ⁹⁾ und deutlich stärker als Malonsäuredi-äthylester mit $pK_a = 13,3$ ^{10,11)}.

-
- 5) H.Decker, J.prakt.Chem. [2] 84, 219 (1911)
6) F.Kröhnke, W.Heffe, Ber.dtsch.chem.Ges. 70, 1723 (1937)
7) C.A.Henrick et al., Aust.J.Chem. 20, 2441 (1967)
8) R.G.Pearson, R.L.Dillon, J.Amer.Chem.Soc. 70, 1933 (1948)
9) W.Walisch, H.A.Ruppersberg, Chem.Ber. 92, 2622 (1959)
10) R.G.Pearson, J.M.Mills, J.Amer.Chem.Soc. 72, 1692 (1950)
11) H.F.Ebel: Die Acidität der CH-Säuren, Stuttgart 1969

2. Dimeres aus N-Phenacyl-isochinolinium-Kation¹²⁾



Während die orangegelben Kristalle des Ylids 5 bei 93 °C schmelzen, in fast allen organischen Lösungsmitteln gut löslich sind und sich binnen weniger Stunden im Exsiccator zu einer schwarzen, schmierigen Masse zersetzen⁷⁾, bildet sich unter gleichen Bedingungen aus 5 ein sehr beständiges, gleichfalls orangegelbes Kristallisat 7 mit einem Schmelzpunkt von 208 °C, welches in gebräuchlichen org. Lösungsmitteln fast unlöslich, in Dimethylformamid und Dimethylsulfoxid wenig löslich ist. Gemeinsam ist den Produkten 5 und 7 die Elementarzusammensetzung als Anhydrobase (Kationsäure minus 1 Proton) und die Rückbildung der Kationsäure mit Mineralsäuren, die allerdings bei 7 nicht unter so milden Bedingungen abläuft wie bei 5.

Das Produkt 7, von F.Kröhnke 1935¹³⁾ ebenso wie 5 als Enolbetain beschrieben, wurde 1967 von H.Ahlbrecht, J.Fröhlich, U.Habermalz und F.Kröhnke¹⁴⁾ nach osmometrischer Molekulargewichtsbestimmung und kernresonanz-spektroskopischer Strukturanalyse als Di-isochinolino-[2,1-a:2',1'-d]-piperazin (7) erkannt. Dabei wird die 1,3-dipolare Grenzstruktur einer monomeren Anhydrobase 6 von

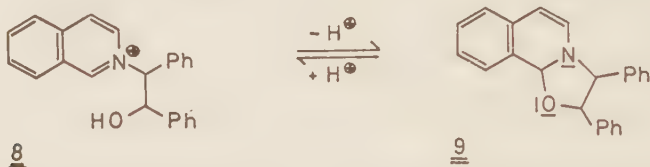
12) U.Habermalz, Dissertat.Univ.Gießen 1968 S.50,75

13) F.Kröhnke, Ber.dtsch.chem.Ges. 68, 1192 (1935)

14) H.Ahlbrecht, J.Fröhlich, U.Habermalz u. F.Kröhnke, Tetrahedron Letters No.37, pp.3649-52 (1967)

den Autoren sowohl als Vorstufe bei der Bildung von 7, wie auch als Dissoziationsprodukt von 7 in polaren Lösungsmitteln bzw. bei erhöhter Temperatur angenommen.

3. "Oxazolidin" aus N-(1,2-Diphenyl-2-hydroxy)-äthyl-isochinolinium-Kation.



Verbindungen vom Typ 8 (Isochinolinium-äthanole), von F.Kröhnke¹⁵⁾ 1935 aus Benzyl-isochinolinium-Salzen und Benzaldehyden dargestellt, bilden in alkalischem Milieu augenblicklich Anhydrobasen der Struktur 9, cyclische Pseudobasenäther, die wegen des charakteristischen Fünfringes im folgenden kurz "Oxazolidine" genannt werden. Die Struktur 9 wurde 1967 von H.Ahlbrecht u. F.Kröhnke¹⁶⁾ klar bewiesen, nachdem F.Kröhnke¹⁷⁾ sie bereits 1951 als Alternative zur Betain-Struktur diskutiert, sie jedoch damals noch zugunsten der letzteren verworfen hatte.^{17,18)}

Die Verbindung 9, Fp.=106 °C, ist farblos, sehr beständig und in unpolaren organischen Lösungsmitteln gut löslich. Eine offene, dipolare Form wird, auch im Gleichgewicht mit 9, nicht mehr diskutiert.

15) F.Kröhnke, Ber.dtsch.chem.Ges. 68, 1351 (1935)

16) H.Ahlbrecht u. F.Kröhnke, Tetrahedron Letters 1967, 967

17) F.Kröhnke, Chem.Ber. 84, 956 (1951)

18) F.Kröhnke u. I.Vogt, Chem.Ber. 86, 1504 (1953)

4. Übersicht

In jüngerer Zeit sind Phosphonium- und Sulfonium-Ylide in großer Zahl dargestellt und untersucht worden¹⁹⁾. Die Stabilität dieser Verbindungsklassen ist im wesentlichen auf die Überlappung des freien Elektronenpaares am Carbanion mit den unbesetzten d-Orbitalen des benachbarten Heteroatoms zurückzuführen. In N-Yliden entfällt diese Möglichkeit; ihre Existenz wird dadurch relativ unwahrscheinlich. Wenn der quaternäre Stickstoff Glied eines aromatischen Ringsystems ist und das Carbanion auf der anderen Seite durch eine Carbonyl-Gruppe flankiert ist, werden beide Ladungen soweit stabilisiert, daß die Verbindung Pyridinium-Phenacylid doch existenzfähig ist. In der homologen Isochinolin-Verbindung ist die α -Stellung des Aromaten so stark positiviert, daß es spontan zu einem Ladungsausgleich durch Cyclodimerisierung mit einem anderen Molekül kommt. Das gleiche scheint auch bei der homologen Chinolin-Verbindung der Fall zu sein.²⁰⁾

Auch bei Abwesenheit der Carbonyl-Gruppe, durch deren induktiven Effekt die Bildung des Carbanions unterstützt wird, stabilisieren sich, zumindest in der Isochinolin-Reihe, die entstehenden Anhydrobasen durch intra- oder intermolekulare Ringschlüsse. Dafür spricht mit hoher Wahrscheinlichkeit bereits die Beständigkeit der isolierbaren Verbindungen.

19) A.W.Johnson: "Ylid Chemistry", Academic Press, New York 1966

20) vgl.hierzu Abschnitt G. dieser Arbeit:

C. Das Dimere aus N-p-Nitrobenzyl-isochinolinium-Kation

1. Darstellung und Eigenschaften

Lösungen von Benzyl-isochinolinium-Salzen werden bei Alkali-Zugabe bereits in der Kälte, noch stärker bei Erwärmen, rot. Das Dünnschicht-Chromatogramm einer solchen Mutterlauge zeigt eine Anzahl von Flecken, darunter gelbe und rote, die im UV-Licht prächtig fluoreszieren, nach einiger Zeit aber vollständig ausbleichen.

Bereits 1882 meldete E.Jacobsen²¹⁾ ein "Verfahren zur Darstellung von rothen und violetten Farbstoffen" zum Patent an, die er aus Chinolinbasen des Steinkohlenteers und Benzylalogenid gewann. Diesen "Chinolinroth" genannten und in seiner Struktur nicht aufgeklärten Farbstoff untersuchte A.W.Hofmann²²⁾ und kam zu dem Ergebnis, daß er sich aus gleichen Teilen Chinaldin und Isochinolin, beide Bestandteile des Teerchinolins, gebildet haben mußte. Isochinolin, das isomere Chinolin, war gerade 1885 von S.Hoogewerff und W.A.van Dorp entdeckt worden.²³⁾ Die patentierten Farbstoffe färbten Seide und waren als Sensibilisatoren brauchbar; ihre Lichtechtheit war jedoch gering. Da die Ausbeute bei der Herstellung nur bei knapp 10% lag, ließ das Interesse an ihnen sehr bald nach.

Seitdem die heterocyclischen Basen des Steinkohlenteers isomerenfrei eingesetzt werden, ist eine Reihe von Strukturen systematisch aufgeklärt worden. So entstehen, wie A.Kaufmann²⁴⁾, H.Decker²⁵⁾ und W.König²⁶⁾ fanden, aus N-Benzyl-chinolinium-Salzen mit heißen Alkalien nebeneinander "Erythro-" und "Xantho-Apoecyanine", welen letztere erst von F.Kröhnke, H.Dickhäuser und I.Vogt²⁷⁾ 1961

21) DRP 19 306, Fndl. 1, 158 (1877-87)

22) A.W.Hofmann, Ber.dtsch.chem.Ges. 20, 4 (1887)

23) S.Hoogewerff, W.A.van Dorp, Ber.dtsch.chem.Ges. 18, 530 (1885)

24) A.Kaufmann, I.Strübin, Ber.dtsch.chem.Ges. 44, 690 (1911)

25) H.Decker, A.Kaufmann, J.prakt.Chem. [2], 34, 219 (1911)

26) W.König, Ber.dtsch.chem.Ges. 55, 3293 (1922)

27) F.Kröhnke, H.Dickhäuser, I.Vogt, Liebigs Ann.Chem. 544, 93 (1961)

strukturell aufgeklärt worden sind. Auch viele cyaninartige Farbstoffe mit einem Isochinolin-Kern wurden dargestellt und aufgeklärt²⁸⁾. Die Rotfärbung der Benzyl-isochinolinium-Salze mit Alkalien und die Rotfärbung der Schmelze dieser Salze sind bisher nicht eingehend untersucht worden. Dies mag seine Ursache darin haben, daß es nicht gelingt, den oder die Farbstoffe rein und kristallin abzuscheiden, und auch darin, daß, wie das Verschwinden der Flecke auf dem Dünnschicht-Chromatogramm beweist, ihre Beständigkeit nicht sehr groß ist.

Allein:beim Kochen von N-p-Nitrobenzyl-isochinolinium-Bromid in Alkohol mit wasserfreiem Alkali (Na- und K-Alkoholat) entsteht ein filtrierbarer Niederschlag von ockerfarbenem bis rotbraunem Aussehen. Dieser von W.Damm²⁹⁾ gefundene und von E.Amadori³⁰⁾ genauer untersuchte Stoff ist trotz intensiver Bemühungen, besonders des letztgenannten, in seiner Struktur bisher unaufgeklärt geblieben. Das inhomogen wirkende, jedoch hoch schmelzende und in gebräuchlichen Lösungsmitteln unlösliche Produkt kann durch Umfällen mit Dimethylformamid und Methanol gereinigt werden. Man erhält dann blutrote Kristalle vom Fp. 264-66 °C, die in CHCl_3 , DMF und DMSO mäßig löslich sind. Die Elementaranalyse entspricht einer Anhydrobase von 10. Löslichkeit und Schmelzpunkt, insbesondere die Molekulargewichtsbestimmung, legen die Vermutung nahe, daß eine Dimerisierung stattgefunden hat. Die Bildung von 12 entspricht dem von F.Kröhnke und W.Friedrich³¹⁾ am Beispiel von N-Phenacyl-benzthiazolium-Salzen erstmalig formulierten Prinzip der 1.3-dipolaren Cyclo-Dimerisation, in Analogie zur 1.3-dipolaren Cyclo-Addition von R.Huisgen³²⁾. Besonders befriedigend

28) F.M.Hamer: "The Cyanine Dyes" in Heterocyclic Compounds Vol. XVIII, Interscience Publishers, New York-London 1964

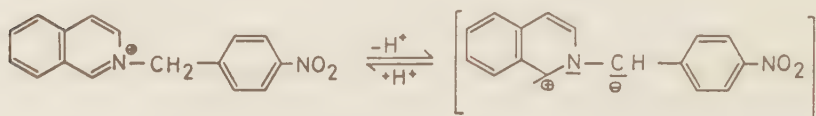
29) W.Damm, Dipl.-Arbeit Univ.Gießen 1960

30) E.Amadori, Dipl.Arbeit Univ.Gießen 1965

31) F.Kröhnke, W.Friedrich, Chem.Ber. 96, 1195 (1963)

32) R.Huisgen et al., Angew.Chem. 72, 416 (1960)

ist die Übereinstimmung der Struktur 12 mit der des Phenacyl-
isochinolin-Dimeren 7 von U.Habermalz^{12,14)}, welches aus diesem
Grunde in Abschnitt B 2 dieser Arbeit schon vorgestellt wurde.



10

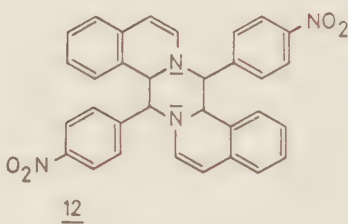
11

2 Mol.

2. Strukturaufklärung durch

NMR; Doppelresonanz

Die klassischen Methoden der
Strukturaufklärung, wie oxy-
dativer, reduktiver und
thermischer Abbau, oder die



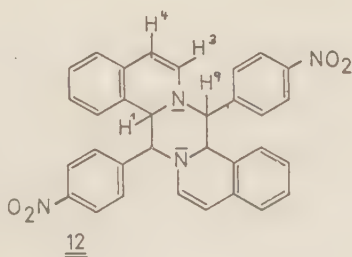
12

Einwirkung reaktiver Agenzien zur Erzielung charakteristischer
Derivate, versagen bei diesem Molekül, wie E.Amadori³⁰⁾ gezeigt
hat. Entweder bleibt das Molekül unverändert, oder es wird, unter
drastischen Bedingungen, in völlig uncharakteristischer Weise zer-
stört. Eine Hilfe bietet in solchen Fällen allein die Molekül-
spektroskopie, die Informationen über das Molekül liefert, ohne
es zu verändern.

Zunächst erschien es jedoch geboten, die Reinheit bzw. Einheitlich-
keit der Probe zu überprüfen. Ein bewährtes und gar nicht aufwen-
diges Mittel hierzu ist die analytische Dünnschichtchromatographie.
Man wählt hier die Bedingungen (Lösens und Laufmittel) so, daß
der Substanzfleck der Probe nach dem Entwickeln weder am Start
geblieben, noch mit der Laufmittelfront gewandert ist, sondern in
der Mitte der Laufstrecke, etwa bei $R_f=0,5$, sitzt. Wenn unter
dieser Bedingung die Probe nur einen Fleck liefert, so ist die
Wahrscheinlichkeit der Aussage, daß das Präparat frei von Verun-
reinigungen und Nebenprodukten ist, sehr groß.

Die DC-Analyse des Dimeren 12 erbrachte nun, da trotz mehrfacher Entwicklung nur ein kreisrunder Fleck zu erhalten war, den starken Hinweis auf strukturelle Einheitlichkeit der Substanz. Hierbei wurde auch eine wesentliche Beobachtung hinsichtlich der Farbigkeit der Substanz registriert: Eine verdünnte Lösung von 12 in CHCl_3 ist gelb; bei Erhöhung der Konzentration oder der Schichtdicke entsteht der Farbeindruck rot. Auch der Substanzfleck auf der DC-Platte ist vor und nach dem Entwickeln rein gelb. Auf der Oberfläche des Adsorbens liegt die Substanz in besonders feiner Verteilung, unter Umständen als monomolekulare Schicht, vor. Je gröber kristallin die Substanz wird, desto mehr verschiebt sich der Farbeindruck über hochrot bis dunkel-violettrot. Die Kenntnis dieses keineswegs seltenen Phänomens befreit von Zweifeln, die daraus resultieren, daß nach aller Erfahrung ein Molekül der Struktur 12 keine tiefe Farbigkeit erwarten läßt. Auch die farbliche Inhomogenität des Rohproduktes könnte hiermit eine einfache Erklärung finden.

Die somit für rein erachtete Probe 12 wurde nun in Hexadeutero-¹DMSO gelöst und kernresonanzspektroskopisch untersucht. Im Spektrum erscheint bei niedrigstem Feld ein scharfes AA'BB'-Quartett der Intensität von 8 Protonen. Diese Signalgruppe ist den beiden p-NO₂-phenyl-Resten zuzuordnen - unter der Bedingung, daß beide chemisch äquivalent, also zentrosymmetrisch angeordnet sind. Daran schließt sich nach höherem Feld das übliche Multiplett aromatischer Ringprotonen des Isochinolin-Kerns an. Die Intensität beträgt 10 Protonen; es müssen sich also außer den 2 mal 4 Protonen der Benzol-Hälfte (Pos. 5 bis 8) noch zwei andere, wahrscheinlich



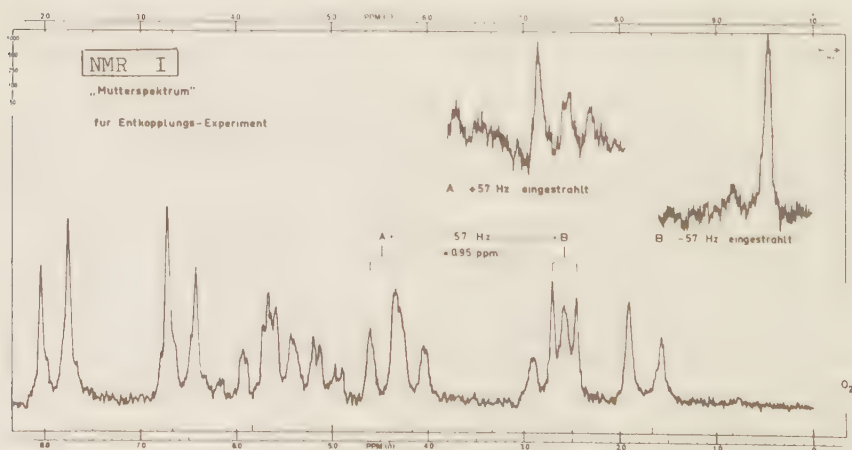
der Position 3, in dieser Signalgruppe befinden. Bei noch höherer Feldstärke erscheinen noch 6 Signale, deren Intensität 6 Protonen entspricht; vier davon bilden offensichtlich ein AB-Quartett mit dem üblichen Dacheffekt, während die beiden anderen mit ebensolcher Wahrscheinlichkeit den B-Teil eines anderen AB-Quartetts darstellen, dessen A-Teil unter den Aromaten-Signalen zu suchen ist. Bei der Zuordnung dieser Quartetts, von denen man vermuten muß, daß sie den vicinalen Protonen H^1 und H^9 bzw. H^3 und H^4 entsprechen, ist der Vergleich mit dem Spektrum des Piperazin-Dimeren von U.Habermatz (Zitat ¹²), dort S.53) von größtem Nutzen.

Zur Gegenüberstellung folgt eine Tabelle der chem. Verschiebungen und Kopplungskonstanten der Protonen H^1 , H^9 , H^3 , und H^4 . ³³)

	H^1	H^9	H^3	H^4	$J_{1/9}$	$J_{3/4}$
<u>7</u>	5.45	5.01	6.36	6.56 ppm	9 Hz	7.5 Hz
<u>12</u>	5.55	5.05	6.25	6.47 ppm	10 Hz	7.5 Hz

Die besten Beweise für die Struktur 12 (wie auch für 7) sind:

- Die Symmetrie des Moleküls, die sich dadurch zu erkennen gibt, daß für einander entsprechende Protonen bzw. Gruppen von Protonen ($H^1/H^9 = H^1'/H^9$) ein Signal doppelter Intensität auftritt.



- Die Kopplung der Protonen $H^1/H^{9'}$ bzw. $H^{1'}/H^9$, welche nur unter der Voraussetzung, daß sich ein Piperazin-Ring gebildet hat, auftreten kann.

Eine Spektrenvereinfachung ergab sich zufällig bei Verwendung eines 1:1 - Gemisches der Lösungsmittel Deutero-Chloroform und Deutero-DMF. In diesem Spektrum lieferten die Protonen H^1 und H^9 nicht das erwartete AB-Quartett, sondern fielen zu einem Singulett der Intensität 4 bei 5.01 ppm zusammen. Hinsichtlich des Quartetts von H^3/H^4 und aller übrigen Signale gab es keine Veränderungen gegenüber dem DMSO-Spektrum.

Zur Klärung der Frage, welche zwei Signal-Spitzen des Aromaten-Multipletts dem A-Teil des H^3/H^4 -Quartetts und damit H^3 zuzuordnen sind, wurde ein Doppel-Resonanz-Experiment (Spin-Entkopplung) vorgenommen.³⁴⁾ Wie aus dem abgebildeten Spektrum NMR I auf S.12 hervorgeht, fällt das Dublett A zu einem Singulett zusammen, wenn eine auf Dublett B eingestellte Zusatzfrequenz eingestrahlt wird und umgekehrt.

Damit dürfte ein lückenloser Strukturbeweis für 12 im Sinne eines 8.16-Di-p-nitrophenyl-piperazino-(2.1-a : 5.4-a')-di-isochinolins erbracht sein.

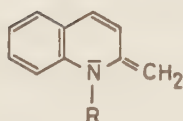
33) Das Proton H^9 entspricht dem Proton H^5 bei U.Habermalz¹²⁾

34) Das Doppel-Resonanz-Experiment wurde mit einem Spin-Entkopplungsgerät 6058 A der Firma Varian durchgeführt.

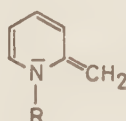
D. Methylenbasen aus N-Benzyl-1-methyl-isoquinolinium-Kationen

1. Literaturübersicht

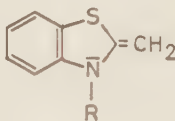
In der Chinolin- und Pyridin-Reihe kennt man seit langem die sog. N-Alkyl- α -chinolon³⁵⁾ und -pyridon³⁶⁾-methide der allgemeinen Formel 13 und 14 sowie deren Derivate. Das entsprechende Benzthiazol-Derivat 15 ist von W.König³⁷⁾ beschrieben worden. Besonders umfangreiche Untersuchungen sind von M.Coenen³⁸⁾ an der Fischer-Base 16 (1.3.3-Trimethyl-2-methylen-indolin) angestellt worden.



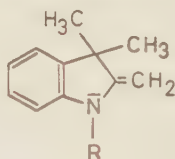
13



14



15



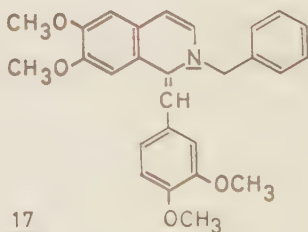
16

Stabile Methylenbasen des Isochinolins sind bisher nicht beschrieben, von einer einzigen Ausnahme abgesehen: dem N-Benzyl-isopapaverin 17 von H.Decker und O.Klauser³⁹⁾. Dieses Isopapaverin

17 wurde reproduziert und von mir in allen beschriebenen Eigenschaften bestätigt. Es läßt sich aus heißem Alkohol umkristallisieren und ist von großer Beständigkeit.

Weitaus häufiger als die Beschreibung stabiler Methylenbasen finden sich in der Literatur Angaben über

Reaktionsmechanismen, in deren Verlauf Methylenbasen als nicht isolierte Zwischenstufen formuliert werden. Dies ist fast immer



17

35) E.Rosenhauer, Ber.dtsch.chem.Ges. 59, 946 (1926)

36) W.Schneider, K.Gärtner, A.Jordan, ibid. 57, 522 (1924)

37) W.König, W.Meyer, J.prakt.Chem. [2] 109, 324 (1925)

38) M.Coenen, Angew.Chem. 61, 11 (1949)

39) H.Decker, O.Klauser, Ber.dtsch.chem.Ges. 37, 520 (1904)

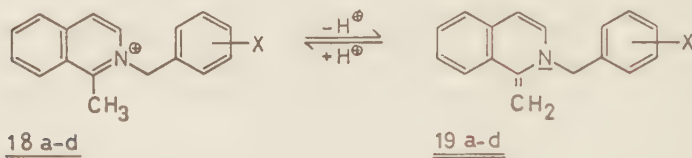
der Fall, wenn α -Methyl-N-heterocyclen unter Einwirkung basischer Agenzien (Katalysatoren) die für Enamine typischen Additions-Reaktionen eingehen, wie z.B. Alkylierungen⁴⁰⁻⁴², Acylierungen^{38, 40, 43-48}, Addition von CS₂, Phenylisocyanat, Phenylsenföl^{36, 40, 49-51}, Pikrylierung^{38, 52}, Reaktion mit Nitrosoverbindungen^{53, 54}, Nitrosierung⁵⁵). Die neue Indolizinsynthese von F.W.Kröck und F.Kröhnke⁵⁶ verläuft ebenfalls über acylierte Methylenbasen von α -Picolin und 1-Methyl-isochinolin.

2. Methylenbasen des Isochinolins: Darstellung und Eigenschaften

Versetzt man die alkoholische Lösung eines N-Benzyl-1-methyl-iso-chinolinium-Salzes in der Kälte mit einem Äquivalent Alkali (wäßrige NaOH) und bewahrt den Ansatz bei 0 °C einige Stunden auf, so scheiden sich schöne, große farblose Kristalle aus der Lösung ab. Diese Kristalle sind unter der Mutterlauge im Kühlschrank lange Zeit haltbar; an der Luft zersetzen sie sich jedoch sehr bald unter Zusammensintern und Dunkelgrünfärbung. Sie werden deshalb

- 40) O.Mumm, Liebigs Ann.Chem. 443, 272 (1925)
- 41) W.H.Mills, R.Raper, J.chem.Soc.(London) 127, 2466 (1925)
- 42) J.W.Armit, R.Robinson, J.chem.Soc.(London) 121, 829 (1922)
- 43) E.Vongerichten, W.Rotta, Ber.dtsch.chem.Ges. 44, 1419 (1911)
- 44) G.H.Alt, J.org.Chemistry 31, 2384 (1966)
- 45) B.R.Baker, F.J.McEvoy, J.org.Chemistry 20, 118 (1955) (1956)
- 46) F.Kröhnke, K.Ellegast, E.Bertram, Liebigs Ann.Chem. 600, 204
- 47) T.Melton, J.Taylor, D.G.Wibberley, Chem.Comm. 1965, 151
- 48) T.Melton, D.G.Wibberley, J.chem.Soc.(London) C 1967, 983
- 49) W.Schneider, Z.angew.Chem. 36, 512 (1923)
- 50) E.Rosenhauer, Z.angew.Chem. 37, 53 (1924)
- 51) E.Rosenhauer, Ber.dtsch.chem.Ges. 57, 1291 (1924)
- 52) D.Reuschling, Dissertat.Univ.Gießen 1970
- 53) E.N.Shaw in Weissberger: The Chemistry of Heterocyclic Cpd., Pyridine and its Derivatives II, 23 New York-London 1961
- 54) I.Naményi, Dissertat.Univ.Gießen 1966
- 55) H.Bredereck, G.Simchen, P.Speh, Liebigs Ann.Chem. 737, 39 (1970)
- 56) F.W.Kröck, F.Kröhnke, Chem.Ber. 102, 659 (1969)

in einer Schutzgasfritte unter Argon abgesaugt, mit eiskaltem Alkohol gewaschen und bei ca. 0,1 torr getrocknet. Das Umfüllen der trockenen Kristalle für Analysen, Spektren und weitere Umsetzungen kann ohne besondere Vorkehrungen, muß aber mit gebotener Eile erfolgen. Die Präparate 19c und 19d können sogar

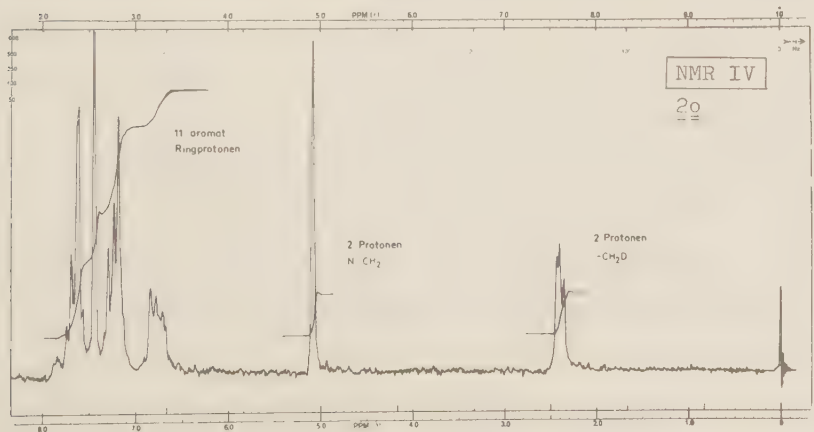
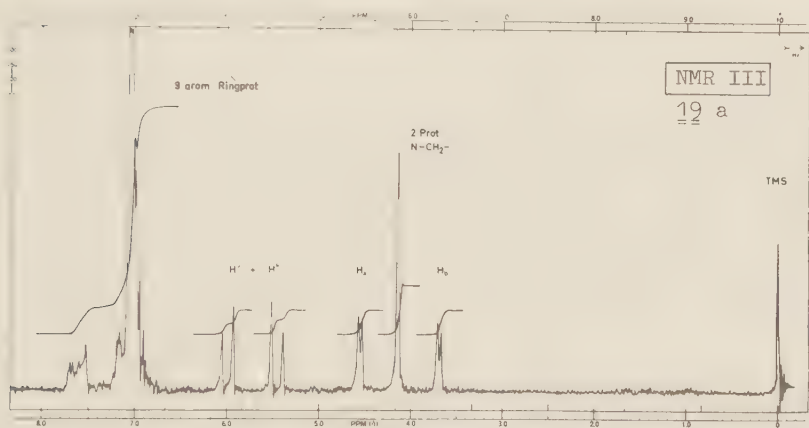
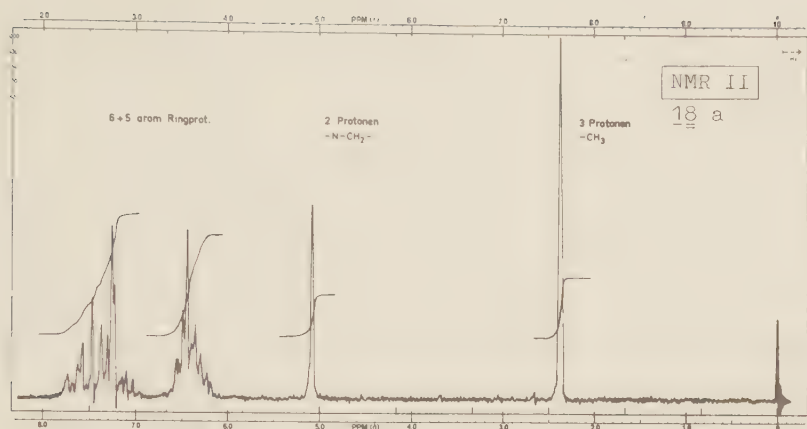


<u>18</u> und <u>19</u>	a: X = H	c: X = p-NO ₂
	b: X = o-Cl	d: X = p-CN

längere Zeit der Luft ausgesetzt werden, wobei sie nur ein wenig dunkler gelb werden. 19a und b sind farblos, grobkristallin und leicht zersetzlich; 19c und d sind gelb und feinkristallin. Alle sind in Benzol leichtlöslich und geben mit Säuren sehr schnell und unter starker Wärmetönung das Ausgangs-Kation 18 zurück. Es sei noch eine Beobachtung bei der Bereitung des Ansatzes vermerkt: Beim Zutropfen der NaOH-Lösung wird die Mutterlauge kirschrot; das Maximum der Farbintensität ist bei einem halben Äquivalent erreicht. Danach geht die Färbung zurück; beim Äquivalenzpunkt ist die Mutterlauge nur mehr schwach gelb. Die Erklärung hierfür mag in der Ausbildung eines 1:1 - Donator-Akzeptor-Komplexes zwischen dem konjugierten Säure-Base-Paar 18/19 liegen.

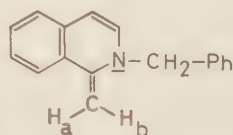
3. Strukturbeweis der Methylenbase durch NMR

Das Spektrum des Ausgangs-Kations 18a (NMR II) in Deutero-TFE zeigt neben der nicht aufschlüsselbaren Signalaruppe der 11 aromatischen Ringprotonen (6 am Isochinolin-Kern und 5 am Phenylrest) die scharfen Singulettis der N-Methylen-Gruppe (2 Protonen) und der 1-Methylgruppe (3 Protonen).



Bei der Bildung der Methylenbase 19 (NMR III, S.17) wird die Aromatizität der Pyridin-Hälfte des Isochinolin-Kerns aufgehoben; im Spektrum (Lösungsm.: Benzol-D₆) findet man nur mehr 4+5=9 aromatische Ringprotonen. Die Protonen der 3- und 4-Stellung des Isochinolins erscheinen bei höherem Feld und geben ein scharfes AB-Quartett, wie es nach Lage und Kopplungskonstante von anderen 1.2-Dihydro-isochinolinen (Pseudobasen, Oxazolidine¹⁶⁾) bereits hinreichend bekannt ist.

Die N-Methylengruppe erscheint wieder als scharfes Singulett (2 Protonen). Die chemische Verschiebung des Signals ist um ca. 1 ppm nach höherem Feld verändert, bedingt durch die veränderte Elektronen-Konfiguration am Ring-Stickstoff. Das Signal der 1-Methylgruppe ist verschwunden, statt dessen liegen rechts und links von dem N-Methylen-Signal zwei Dubletts, deren kleine Kopplungskonstante von ca. 2,5 Hz für geminale Protonen signifikant ist. Diese Signale, deren jedes einem Proton entspricht, müssen einer Methylengruppe in 1-Stellung zugeordnet werden. Leicht einzusehen ist auch, daß die beiden Protonen dieser Gruppe nicht "chemisch äquivalent" sind; die Gruppe ist nicht frei drehbar und die beiden Protonen unterliegen verschieden starker Abschirmung durch magnetische Anisotropie-Effekte der Nachbargruppen. Die



19

Frage, welches Signal H_a bzw. H_b entspricht, läßt sich unter Vorbehalt beantworten: H_a liegt gerade in dem Anisotropiebereich der Benzol-Hälfte des Isochinolinkerns, in dem der Ringstrom-Effekt des Aromaten eine Verschiebung zu niederem Feld bewirkt. Ferner liegen Untersuchungen zur Beeinflussung der chemischen Verschiebung durch Nachbargruppen vor; bei trans-Stilbenen kamen H.Güsten

16) H.Ahlbrecht, F.Kröhnke, Tetrahedron Letters 1967, 967

und M.Salzwedel⁵⁷⁾, bei Styrolen und Zimtsäuren F.W.Wehrli, E. Fretsch und W.Simon⁵⁸⁾ zu Ergebnissen, die in dieselbe Richtung weisen. Es ist also im Spektrum NMR III (S.17) das Dublett bei niedrigerem Feld H_a , das bei höherem Feld H_b zugeordnet worden.

Fügt man zu der Probelösung, von der Spektrum III erhalten wurde, einige Tropfen Trifluor-essigsäure hinzu, so bildet sich aus 19 unter spürbarer Erwärmung das Kation 18 zurück; man erhält wieder das Spektrum II. Verwendet man zum Ansäuern Deutero-TFE, entsteht das Kation 20 mit einer Monodeuteromethyl-Gruppe. Das Spektrum



IV (S.17) dieses Kations unterscheidet sich von II nur darin, daß an Stelle des scharfen Methylgruppen-Singulettts der rel.Intensität 3 ein Triplett der rel.Intensität 2 auftritt. Neben der Intensität ist die Aufspaltung des Signals in ein Triplett (H-D-Kopplung) ein klarer Beweis dafür, daß ein Deuteron an die Methylengruppe addiert worden ist.

4. Reaktion der Methylenbase mit Alkylhalogenid

Wenn man die unter Schutzgas (Argon) isolierten Kristalle von 19a,b in Methyliodid aufnimmt, entsteht eine klare Lösung. Nach wenigen Minuten (bei Zimmertemperatur) kommen farblose Kristalle heraus, die wegen der hohen Dichte des Methyliodids auf dessen Oberfläche schwimmen. Diese sehr glatt und in quantitativer Aus-

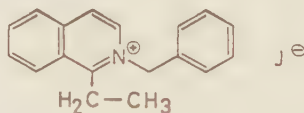
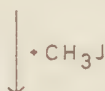
57) H.Güsten, M.Salzwedel, Tetrahedron 23, 173 (1967)

58) F.W.Wehrli, E.Fretsch, W.Simon, Helv.Chim.Acta 50, 2189 (1967)

beute verlaufende Addition verwundert nicht, wenn man die mesomere Grenzform von 19 betrachtet, aus der sich der Charakter und das reaktive Verhalten der gesamten Verbindungsklasse ergibt.



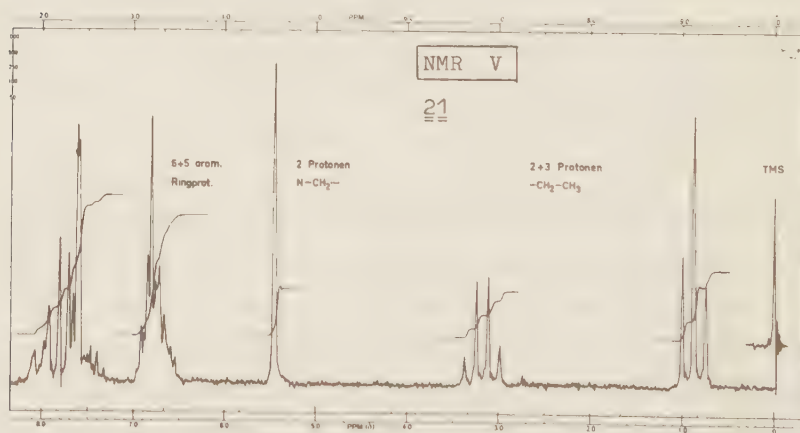
19



21

Die Identität des gebildeten Iodids 21 als N-Benzyl-1-äthyl-isoquinolinium-Iodid ist aus dem NMR-Spektrum V (s.u.) klar ersichtlich.

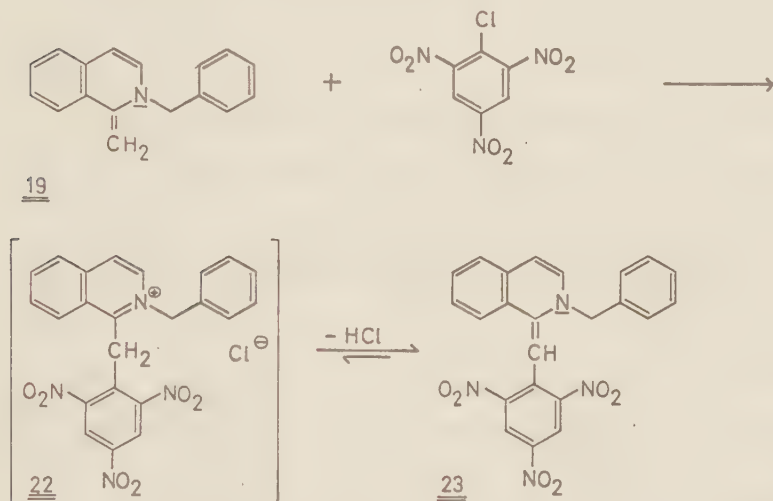
Im ganzen gesehen verhalten sich die Methylenbasen wie stark basische Amine, wie M.Coenen³⁸⁾ in seinem Übersichtsartikel über die Reaktionen der Fischer-Base darlegt.



38) M.Coenen, Angew.Chem. 61, 11 (1949)

5. Reaktion der Methylenbase mit Pikrylchlorid

Das 2.4.6-Trinitro-chlorbenzol ist in seiner elektrophilen Kraft eher mit einem Säurechlorid als mit einem Alkylchlorid vergleichbar. Beim Vereinigen der benzolischen Lösungen äquivalenter Mengen der Methylenbase 19 (a,c) und Pikrylchlorid tritt sofort tiefe Blaufärbung auf. Durch Stehenlassen im Kühlschrank wurden aus dem Ansatz dunkle, messingglänzende Kristalle erhalten.



Die vereinigten induktiven Effekte der Trinitro-phenyl-Gruppe und des quaternären Stickstoffs in 22 bewirken, daß unter Eliminierung von HCl, ohne die Mitwirkung von Alkali, das tieffarbige, mesomeriestabilisierte Molekül 23 entsteht. Die Verbindung 23, die sich durch Analyse und Spektren identifizieren läßt, löst sich in Benzol rein blau, in Alkohol und Aceton blau-violett. Die Farbe der verdünnten Lösungen ist tagelang haltbar.

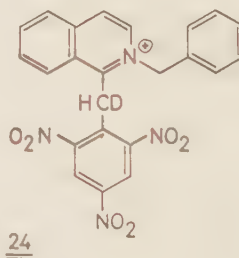
Nimmt man die dunklen Kristalle von 23 in 60%iger Perchlorsäure auf, bildet sich ein farbloses Perchlorat (22, Anion ClO₄⁻), welches auch kristallin erhalten wurde. Gibt man einige Kristalle

davon in Aceton oder Alkohol, erhält man augenblicklich unter spontaner Eliminierung von HClO_4 die blau-violette Lösung von 23. Auch in konz. Salzsäure ist 23 als farbloses bis schwach gelbes Chlorid 22 löslich. Beim Verdünnen der Probe mit reichlich Wasser tritt die blaue Farbe wieder auf.

Sowohl die Tieffarbigkeit von 23 als auch die Farblosigkeit von 22 befinden sich in voller Übereinstimmung mit den verbreiteten empirischen Farbtheorien, weshalb hier nichts näheres darüber ausgeführt werden soll. Die besonders große Mesomeriestabilisierung von 23 gegenüber 22 war zwar in dem hohen Maße nicht erwartet worden, steht aber in Einklang mit der Theorie.

In Trifluoressigsäure, worin sich die Kristalle von 23 unter geringer Wärmeentwicklung gut lösen (Farbe der Lösung hellgelb), werden NMR-Spektren der Kationen 22 aufgenommen. Im Spektrum treten, wie erwartet, zwei scharfe $-\text{CH}_2-$

Signale nebeneinander auf. Verwendet man Deutero-TFE, erhält man das Kation 24 mit einer Monodeutero-methylen-Gruppe in der 1-Stellung. Das Spektrum ist dementsprechend; neben dem unveränderten N-Methylen-Signal (2 Protonen) gibt die 1-Methylen-Gruppe ein verbreitertes Signal (H-D-Kopplung), welches nur mehr einem Proton entspricht.



Schließlich läßt sich die Darstellung von 23 auch als Eintopf-Reaktion, ausgehend von 18, durchführen. Nach der Methode von W.Augstein⁵⁹⁾ führt man die Reaktion an der Phasengrenzfläche zwischen Chloroform, welches Pikrylchlorid enthält, und Wasser,

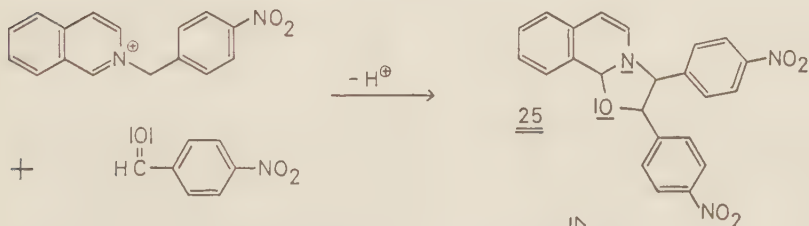
59) W.Augstein, Dissertat.Univ.Gießen 1966

welches das 1-Methyl-isoquinolinium-Salz und Alkali enthält, durch. So wurde 23a auf direktem Wege aus 18a dargestellt; der Mechanismus des mehrstufigen Prozesses dürfte nach den Ausführungen dieses Kapitels eindeutig geklärt sein.

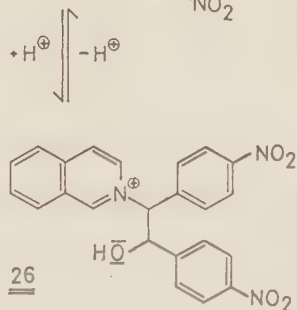
E. "Oxazolidine" aus Isochinolinium-Äthanolen

Diese bereits in Abschnitt B.3 kurz vorgestellte Klasse von Anhydrobasen ist von H.Ahlbrecht und F.Kröhnke^{16,60)} zwar schon mit einigen Beispielen kurz beschrieben; im Zusammenhang dieser Arbeit, insbesondere in Hinblick auf den folgenden Abschnitt F., wurde es notwendig, weitere Untersuchungen hiermit anzustellen. Für die frdl. Genehmigung der Autoren sei an dieser Stelle bereits herzlich gedankt.

1. Unterschiedliche Reaktion der Benzyl- und Nitrobenzyl- isoquinolinium-Kationen



Versetzt man die alkoholische Lösung eines Nitrobenzyl-isoquinolinium-Salzes mit je einem Äquivalent eines Nitrobenzaldehyds und Alkali, so fällt innerhalb weniger Minuten das Bis-Nitrophenyl-Oxazolidin 25 in

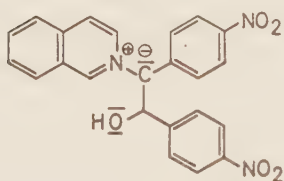


60) H.Ahlbrecht, F.Kröhnke, Tetrahedron Letters 1967, 3653

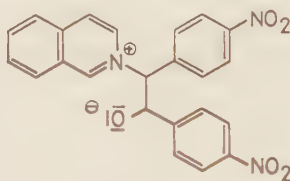
nahezu quantitativer Ausbeute aus. Das Rohprodukt ist bereits analysenrein und von gelber Farbe. Die Umwandlung von 25 in das Äthanol 26 geschieht sehr leicht mit schwachen Säuren und ist ebenso leicht reversibel.

Ebenso bildet p-Cyan-benzyl-isochinolinium-Salz mit Nitrobenzaldehyd ein Cyanphenyl-Nitrophenyl-Oxazolidin, das in Bildungsgeschwindigkeit, Ausbeute, Farbe und NMR-Spektrum dem Bis-Nitrophenyl-Oxazolidin vollkommen entspricht.

Der Mechanismus der Bildung von 25 ist nicht erwiesen; F.Kröhnke¹⁸⁾ vermutet eine aldol-artige Addition des Aldehyds an die aktivierte N-Methylen-Gruppe im Nitrobenzyl-isochinolinium-Kation; als Resultat wird das Betain 27 formuliert.



27



28

Wenn man 28 als tautomere Form von 27 betrachtet, der vielleicht sogar die höhere Wahrscheinlichkeit zukommt, liegt der intramolekulare Ringschluß zwischen der positivierten 1-Stellung des Isochinolin-Kerns und dem anionischen Sauerstoff zum Oxazolidin-Ring 25 bereits sehr nahe.

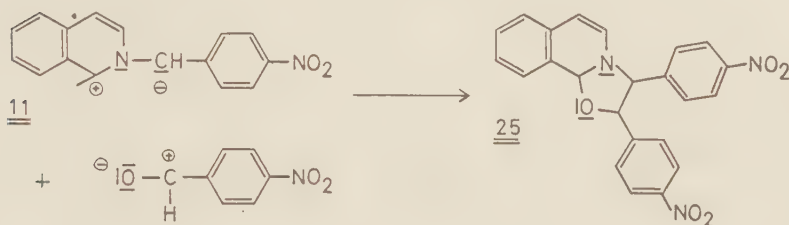
Das Betain 27 ist von F.Kröhnke nie als Zwitterion im Sinne der Pfeiffer'schen Betaine⁶¹⁾ aufgefaßt worden; seine Vorstellung entsprach viel mehr einem Bindungszustand, wie er später von G. Wittig für Ylide formuliert worden ist⁶²⁾. (Vgl.hierzu auch

61) P.Pfeiffer, Liebigs Ann.Chem. 465, 20 (1928)

62) G.Wittig, Angew.Chem. 63, 15 (1951)

F.Kröhnke's "Bemerkungen zu einer Arbeit von Ch.Gustafsson" ⁶³⁾).

Nach Lage der Dinge muß jedoch noch ein Alternativ-Vorschlag für den Mechanismus der Bildung von 25 gemacht werden: Wie in Abschnitt C. gezeigt wurde, bildet das Nitrobenzyl-isochinolinium-Kation in alkalischem Milieu als Anhydrobase den 1,3-Dipol 11 (S.10) aus, welcher in Abwesenheit von Dipolarophilen mit sich selbst zum stabilen 1,3-Dimeren reagiert. Ist hingegen ein Aldehyd anwesend, so kann in einer einstufig verlaufenden 1,3-dipolaren Cycloaddition der Oxazolidin-Ring geschlossen werden.

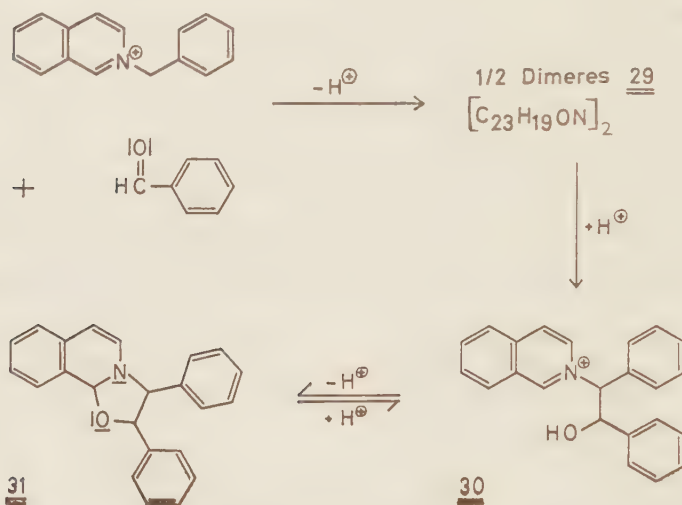


Ein sicherer Beweis für den einen oder den anderen Mechanismus steht noch aus und dürfte schwer zu erbringen sein.

Fest steht hingegen, daß die Reaktion des unsubst.Benzyl-isochinolinium-Kations mit Benzaldehyd unter sonst gleichen Bedingungen einen grundsätzlich anderen Verlauf nimmt. Auffällig ist bereits die sehr geringe Reaktionsgeschwindigkeit: Nach 10 Tagen ist eine farblose Anhydrobase in der bescheidenen Ausbeute von ca. 20% auskristallisiert; durch monatelanges Zuwarten kann die Ausbeute bis gegen 50% gesteigert werden. Unterschiedliche Löslichkeit, durch An- und Abwesenheit der Nitrogruppen bedingt, dürfte keine entscheidende Rolle spielen, denn auch die farblose Anhydrobase, erst einmal gebildet, ist in Alkohol fast vollkommen unlöslich. Die Base hat die analytische Zusammensetzung des erwarteten Oxazolidins C₂₃H₁₉ON, aber das doppelte Molekulargewicht, $M = 650$. Durch An-

63) F.Kröhnke, W.Heffe, Ber.dtsch.chem.Ges. 70, 1723 (1937)

säuern läßt sich das Dimere 29 sehr leicht in zwei Moleküle des Isochinolinium-Äthanols 30 überführen. Dieses liefert nun endlich mit Alkali das zuerst erwartete Oxazolidin 31, die Reversibilität gleicht derjenigen bei dem Paar 25-26. (S.23)



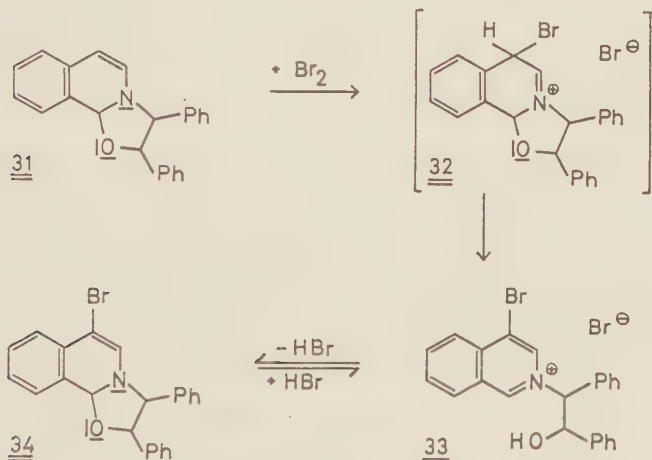
Wenn die Phenylreste in Benzyl-Salz oder Aldehyd mit Chlor, Brom oder Methoxyl substituiert sind, nimmt die Reaktion den gleichen Verlauf, wie hier für die unsubst. Phenylreste beschrieben.

Über die Eigenschaften, Struktur und Bildungsmechanismus des Dimeren 29 wird im folgenden Abschnitt F. die Rede sein; da es wegen seiner Summenformel mit dem Oxazolidin 31 verwechselbar ist und verwechselt worden ist, sollen zunächst noch einige klärende Versuche mit den Oxazolidinen 25 und 31 beschrieben werden.

2. Halogenierung der Oxazolidine

Eine Lösung von 25 oder 31 in Benzol wird in der Kälte mit einem Äquivalent Brom in CCl_4 versetzt: Die Farbe des Broms verschwin-

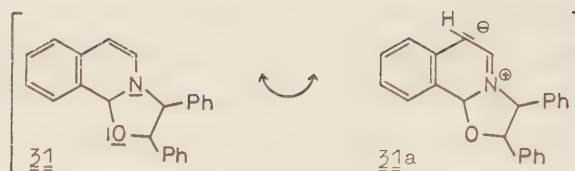
det sofort und ein hellgelbes Produkt flockt sehr schnell aus. Dieses Primäraddukt, wahrscheinlich 32, ist nicht kristallin und liefert keine reproduzierbaren Analysenwerte, noch interpretierbare IR- und NMR-Spektren. In Aceton löst es sich gut und schnell; nach wenigen Minuten kommt es als 33 wohlkristallisiert wieder heraus; Analyse und Molekülspektren treffen für 33 zu. Mit Alkali läßt sich 33 sehr leicht in 34 überführen und dieses mit Säure wieder in 33.



Im Endeffekt hat hier eine Substitution in der 4-Position stattgefunden und keine Bromaddition an die 3.4-Doppelbindung. Dieses Verhalten ist für Enamine charakteristisch; F.Kröhnke und I.Vogt⁶⁴⁾ haben an vergleichbaren Pseudobasen-Addukten des Chinolins und Isochinolins die gleiche Substitution in meta-Stellung zum Stickstoff gefunden.

Wichtig für weitere Argumentationen ist die, nunmehr auch am Beispiel 31 nachgewiesene, auffallend starke Nucleophilie der 4-Position in 1.2-Dihydro-isochinolinen, wie Formel 31a verdeutlicht:

64) F.Kröhnke, I.Vogt, Chem.Ber. 90, 2227 (1957)



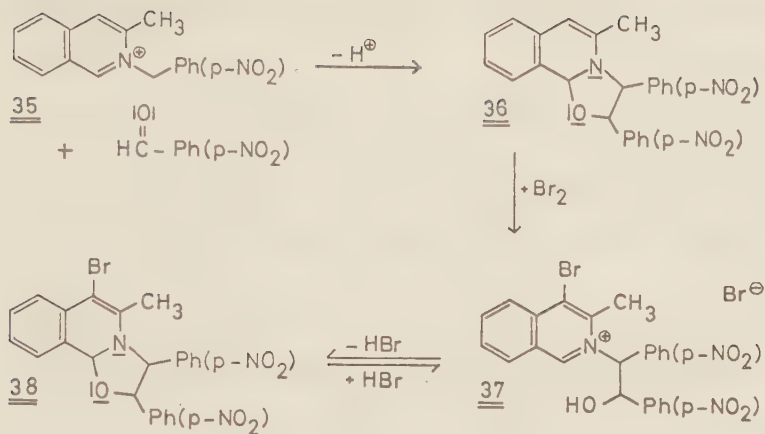
Die beschriebene Halogenierung in der 4-Stellung gelingt in allen Fällen mit Iod ebensogut wie mit Brom. Die isolierten Iod-Verbindungen sind jedoch nicht so beständig; die Präparate werden nach einiger Zeit im verschlossenen Gefäß dunkelbraun.

3. Versuche mit 1-Methyl- und 3-Methyl-isochinolinium-Salzen

Bringt man in einem "typischen Ansatz" je 1 Äquivalent N-Benzyl-1-methyl-isochinolinium-Salz, Benzaldehyd und Alkali zusammen, so bildet sich, wie in Abschnitt D. beschrieben, in kurzer Zeit die schön kristalline Methylenbase. Der Aldehyd wirkt, auch bei längerem Stehen, nicht ein. Unsubst.Benzyl-, Chlorbenzyl-, Cyanbenzyl- und Nitrobenzyl-1-methyl-isochinolinium-Salze verhalten sich hierbei gleichartig. Lediglich bei Verwendung von Nitrobenzaldehyd erhält man aus Cyanbenzyl- und Nitrobenzyl-Salzen schmutzig braune Niederschläge, die keine Methylenbasen sind, aber auch nicht als Oxazolidine identifiziert werden konnten.

Nitrobenzyl-3-methyl-isochinolinium-Salz liefert mit Nitrobenzaldehyd in ebenso glatter Reaktion wie das nicht methyl-substituierte Homologe das Bis-nitrophenyl-Oxazolidin 36.

Die Bromierung des 3-Methyl-bis-nitrophenyl-Oxazolidins 36 verläuft wie erwartet glatt unter Bildung von 37, welches mit Alkali in 38 überführt werden kann. Letztere Reaktion ist mit Säure, wie erwartet, umkehrbar.



Benzyl- und Chlorbenzyl-3-methyl-isochinolinium-Salze liefern mit Benzaldehyden und Alkali nach monatelangem Stehenlassen unter gleichen Bedingungen entweder überhaupt kein Umsetzungsprodukt oder sehr geringe Mengen an unreinen Stoffen, deren Reinigung zum Zwecke der Strukturuntersuchung erfolglos blieb.

Bei Abwesenheit von Aldehyd liefern alle untersuchten 3-Methyl-isochinolinium-Salze mit Alkali Niederschläge, die jedoch keine Methylenbasen sind. Ihre Elementaranalyse trifft für Methylenbasen nicht zu, und im NMR-Spektrum ist zu erkennen, daß die Methyl-Gruppe in 3-Stellung erhalten geblieben ist. Die Bildung von Methylen-isochinolonen(3) wäre auch energetisch sehr ungünstig, weil diese ein ortho-chinoides System darstellen würden, was gerade im Isochinolin sehr wenig begünstigt ist⁶⁵⁾ und äußerst selten angetroffen wird.

Eine nähere Untersuchung dieser Kristallisate aus 3-Methyl-isochinolinium-Salz und Alkali könnte von Interesse sein.

65) L.A.Paquette: Principles of Modern Heterocyclic Chemistry, W.A.Benjamin, New York-Amsterdam 1968

F. Dimere Base aus N-Benzyl-isochinolinium-Kation und Benzaldehyd

1. Eigenschaften der Base

F.Kröhnke und I.Vogt^{17,18)} haben aus N-Benzyl-isochinolinium-Salzen, deren Benzylrest verschiedene Substituenten trägt, und verschieden substituierten Benzaldehyden mehr als 25 Addukte dargestellt, denen sie durchweg die Betain-Struktur analog 27 (S.24) zuschrieben.

Während nun die Anhydrobasen aus Cyan- und Nitrobenzyl-Salzen und Nitro-benzaldehyden in der Oxazolidin-Struktur vorliegen, erhält man im einfachsten Fall, nämlich aus Benzyl-isochinolinium-Salz und Benzaldehyd, ein höchst kompliziert gebautes Dimeres. Dieses Dimere 29, Fp.184-86 °C, hat mit dem Oxazolidin 31, Fp.109-110 °C, einige Gemeinsamkeiten: Die Summenformel $C_{23}H_{19}ON$ (einfach bzw. doppelt) und die leichte Überführbarkeit in das Äthanol 30. Auf der anderen Seite steht eine Reihe signifikanter Unterschiede: Schmelzpunkt, Löslichkeit, Molekülspektren, Molekulargewicht und Reaktion mit Brom.

Die wichtigste Stütze für die Formulierung von 29 als Dimeres war zunächst die osmometrische Molekulargewichtsbestimmung, die für drei ausgewählte Beispiele folgende Werte lieferte:

Beispiel	Summenformel	$M_{ber.}$	$\bar{M}_{ref.}$	
<u>29a</u>	$(C_{23}H_{19}ON)_2$	650,8	653	Fehlergrenze:
<u>29b</u>	$(C_{23}H_{18}ONCl)_2$	719,7	726	$\pm 3\%$ maximal
<u>29c</u>	$(C_{23}H_{17}ONCl_2)_2$	788,6	792	

Die Ausführung solcher Bestimmungen mit statistischer Auswertung und Fehlerrechnung ist bereits an anderer Stelle⁶⁶⁾ beschrieben.

66) G.Müller, Diplomarbeit Univ.Gießen 1967

Zusätzliche Sicherheit brachte die Massenspektroskopie; im Falle 29a wurde ein Molekülpeak bei $m/e = 650$ rel. Masseneinheiten registriert.

Beide Arten der Molekulargewichtsbestimmung ergänzen einander: Das Ergebnis der Osmometrie sagt aus, daß unter den Bedingungen der Messung (Benzol, 45°C) das Dimere auch nicht teilweise in Monomeres dissoziiert ist; die Massenspektroskopie beweist die Summenformel exakt.

Die Molekulargewichtsbestimmung nach Rast in Campher versagt völlig, dies ist nicht verwunderlich, da beim Schmelzpunkt des Camphers (176°C) die Dimeren sich unter Rotfärbung zersetzen.

Der Anwendung klassischer Methoden der Strukturaufklärung sind enge Grenzen gesetzt: Bei erhöhter Temperatur tritt in uncharakteristischer Weise Zersetzung ein, und in saurem Milieu bildet sich unverzüglich das Isochinolinium-Äthanol 30, welches hinreichend bekannt ist. Übrig bleiben also Versuche bei milder Temperatur und neutralen bis basischen Agenzien.

- Mit flüssigem Ammoniak im Glasautoklaven findet keine Umsetzung statt; das Dimere 29a wird in besonders schönen Kristallen zurückgehalten (Methode zum Umkristallisieren)
- Alkalische Permanganat-Lösung wird bei mäßiger Wärme nicht entfärbt, 29a ebenfalls unverändert zurückgewonnen
- Quantitative Mikrohydrierung mit Platinschwarz-Katalysator ergibt praktisch keinen H_2 -Verbrauch, d.h. keine anderen als aromatische Doppelbindungen im Molekül.
- Brom wird entfärbt und gibt einen hellgelben Niederschlag, s.u.

2. Bromierung des Dimeren 29

Versetzt man 1 mMol des Dimeren 29a mit 2 mMol Brom und wendet auch sonst die gleichen Bedingungen an wie bei der Bromierung des Oxazolidins 31 (S.27), so erhält man unter sofortiger Entfärbung

des Broms einen fahlgelben Niederschlag der unrefähren analytischen Zusammensetzung $(C_{23}H_{19}ON)_2Br_4$ in nahezu quantitativer Ausbeute. Das fahlgelbe Pulver ist amorph, was sich durch den Augenschein und ein völlig unbrauchbares IR-Spektrum zu erkennen gibt. Im Vakuum-Exsiccator verliert es von Tag zu Tag mehr Brom, damit verändert sich auch der Schmelzbereich erheblich.

In Aceton ist das frische Präparat gut löslich; ohne weiteres Zutun fallen nach kurzer Zeit aus der acetonischen Lösung farblose Kristalle aus. Bei diesen Kristallen handelt es sich um das Isochinolinium-Äthanol 30, welches kein Brom außer im Anion enthält. Beim Einengen der Aceton-Lösung wurde schließlich die Wahrnehmung des Tränengases Bromaceton sehr deutlich. Diese Fähigkeit zur radikalischen Bromierung bei Zimmertemperatur und der Bromverlust im Vakuum legen den Verdacht auf Vorliegen eines N-Brom-Perbromids des Dimeren nahe. Der bei der Bromierung von Aceton gebildete Bromwasserstoff bewirkt die Spaltung des in seiner Struktur sonst nicht angegriffenen Dimeren zum Äthanol 30.



Dieser Befund, kombiniert mit der Kenntnis der Bromierung des Oxazolidins 31, ermöglicht einen sehr wesentlichen Schluß: Das Dimere 29 enthält, im Gegensatz zum Oxazolidin 31, nicht die 3,4-Doppelbindung (Enamin-Gruppierung) im Isochinolin-Kern.

Bei der Dimerisation muß demnach, wie zu erwarten, die reaktive Enamin-Gruppierung eine Rolle spielen, die zu Molekülverknüpfungen über die 3- und 4-Stellung führt und damit die Doppelbindung aufhebt. Für die Struktur des Dimeren 29 ergibt sich damit die Wahrscheinlichkeit, daß in ihm zwei mehrfach intermolekular verknüpfte 1.2.3.4-Tetrahydro-isochinoline vorliegen.

3. Infrarot-Spektroskopie

Die empirische Anwendung der Infrarot-Spektroskopie liefert eine Reihe wertvoller Detail-Informationen über ein Molekül, deren Zuverlässigkeit nicht bewiesen, sondern lediglich an der Erfahrung gemessen werden kann. Eine vollkommene Strukturaufklärung, namentlich großer und komplizierter Moleküle, ist von vornherein nicht zu erwarten. Im einzelnen werden den Spektren von 29 a, b und c folgende Informationen entnommen:

- Die Spektren von 29 a, b, c und die aller anderen Dimeren vom Typ 29 sind einander in allen hier aufgeführten Punkten ähnlich. Unterschiede ergeben sich durch die für jeweils eingeführte Substituenten charakteristischen Schwingungen.
- Die Spektren sind gut aufgelöst, die Absorptionsbanden scharf, der Untergrund flach: Dies spricht für Einheitlichkeit und Kristallinität der Proben.
- In allen Spektren fehlt die typische -OH - Absorption.
- Intensive Banden bei 1020 und 1130 cm^{-1} können der Äthergruppierung C-O-C zugeordnet werden.
- Im Bereich von 1500 - 1800 cm^{-1} fehlen die typischen intensiven Banden für C=C, C=N⁺ und C=O - Streckschwingungen.
- Die Vielzahl der Banden im Bereich der Gerüstschwingungen könnte als Hinweis auf niedrige Symmetrie gedeutet werden.

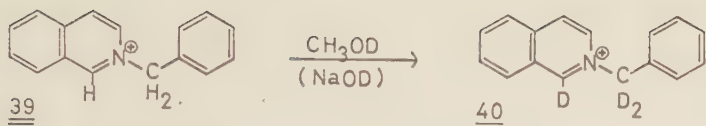
Die Befunde passen durchweg zu den bisher erkannten Eigenschaften der Dimeren: Die gute Löslichkeit in Benzol, CS₂ usw. spricht gegen freie -OH - Gruppen und quaternären Stickstoff (damit gegen die 1.2-Doppelbindung C=N⁺); das Verhalten gegen Brom schließt die 3.4-Doppelbindung aus. Die Hydroxy-Gruppe der Isochinolinium-Äthanole ist in deren Anhydrobasen, den Oxazolidinen, durch Ring-schluß in eine cyclische Äther-Gruppierung umgewandelt. Das gleiche wird wohl auch für die Dimeren zutreffen.

4. Möglicher Bildungsmechanismus und Strukturvorschlag für die Dimeren

Von dem Grundkörper Isochinolin ist bekannt, daß die C-Atome der 1.-, 3- und 4.-Position durch die Nachbarschaft des Stickstoffs recht unterschiedliche Elektronendichten aufweisen; besonders bemerkenswert ist die geringe Elektronendichte der 1-Stellung. Diese Tatsache, durch zahllose Experimente belegt und durch M.O.-Berechnungen von H.C.Longuet-Higgins und C.A.Coulson⁶⁷⁾ untermauert, ist bestimmend für das reaktive Verhalten des Isochinolins. In N-Alkyl-isochinolinium-Salzen - zuverlässige M.O.-Rechnungen liegen noch nicht vor - dürfte die Positivierung der 1-Stellung eher noch stärker sein als im Grundkörper. Dadurch bedingt sein müßte eine gewisse Beweglichkeit des Protons an dieser Stellung, nachweisbar durch kinetische Messung des H/D-Austauschs. Von besonderem Interesse wäre ein Vergleich der kinetischen Aciditäten der 1-Stellung und der N-Methylen-Gruppe in Benzyl-isochinolinium-Salzen.

Es wurde ein Vorversuch hierzu angestellt: N-Benzyl-isochinolinium-Bromid in CH_3OD gelöst gibt im NMR-Spektrum ein scharfes Singulett der Intensität 1 bei 10,4 ppm feldabwärts von TMS für H^1 , und ein scharfes Singulett der Intensität 2 bei 6,2 ppm für die N-Methylengruppe. Durch bloßes Stehenlassen dieser Lösung ändert sich in 24 Std. nichts an den Intensitäten, d.h. es findet praktisch kein H/D-Austausch statt. Bei Zugabe eines Tropfens Deutero-Natronlauge (NaOD in D_2O) verschwanden beide Signale innerhalb weniger Minuten - der Zeit, die man braucht, um ein NMR-Spektrum niederzuschreiben - restlos. Die Signale aller anderen Protonen blieben unverändert.

67) H.C.Longuet-Higgins, C.A.Coulson, "Trans.Farad.Soc." 43, 87 (1947)
J.Chem.Soc.(London) 1949, 971

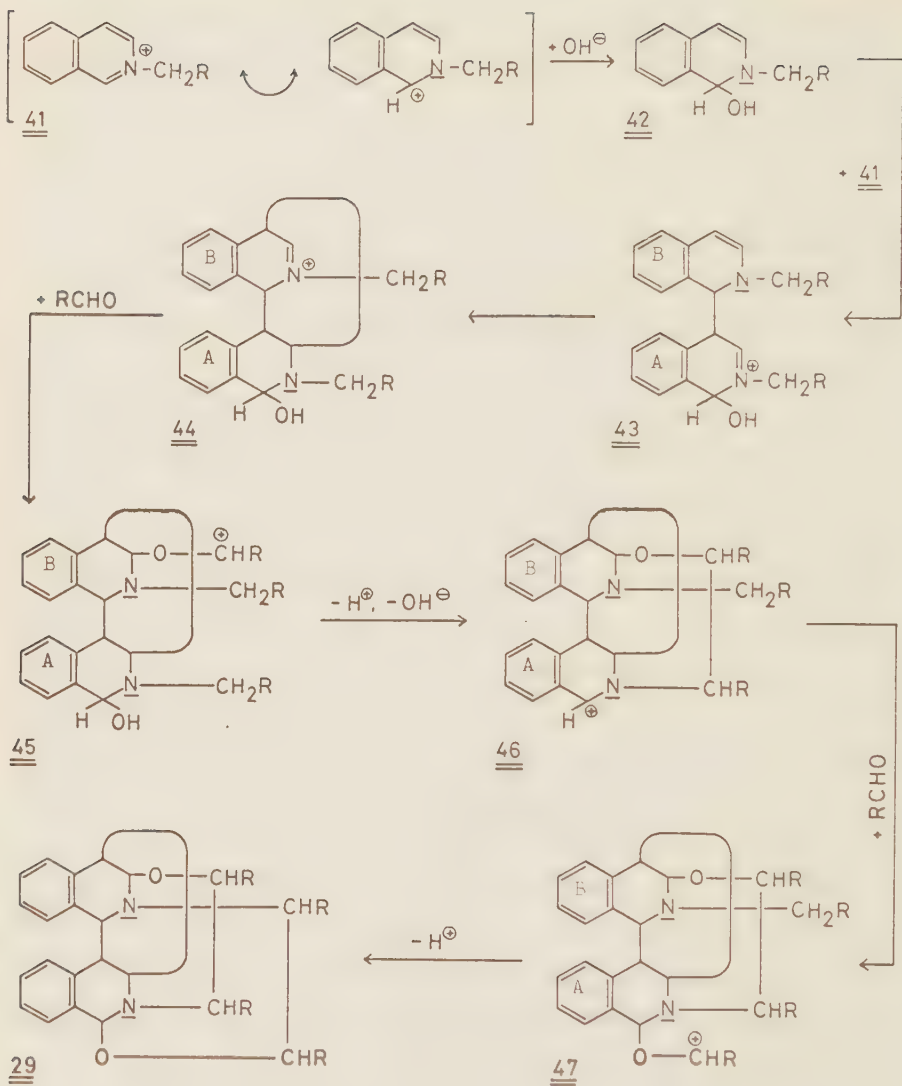


Es mußte wegen apparativer Engpässe darauf verzichtet werden, diese Methode zu verfeinern und so zu einer exakten Angabe der CH-Aciditäten der beiden konkurrierenden Stellen zu kommen, was theoretisch von großem Interesse wäre.

Eine genaue Messung, wie sie K.W.Ratts, R.K.Howe und G.W.Phillips⁶⁸⁾ am N-Methyl-pyridinium-Kation durchgeführt haben, ergab einen schnelleren Austausch der Ring- α -Protonen im Vergleich zur N-Methylgruppe unter alkalischen Bedingungen. Daß ähnliches auch für das Paar 39/40 zutreffen mag, läßt der Vorversuch zumindest möglich erscheinen.

Bei der Erstellung eines plausiblen Entwurfes für den Reaktionsmechanismus, der aus zwei Benzyl-isochinolinium-Kationen und zwei Benzaldehyd Molekülen unter Abspaltung von 2 Protonen ein Dimeres 29 liefert, wurde die Annahme zugrunde gelegt, daß in alkalischer Lösung aus 41 intermediär die Pseudobase 42 entstehen kann. Die Pseudobase, die sich wie ein Enamin verhält, greift mit ihrer nucleophilen 4-Stellung an die elektrophile 1-Stellung eines zweiten Kations 41 an, was unter Knüpfung einer C-C-Bindung zur Zwischenstufe 43 führt. In 43 hat nun der neu hinzugekommene Isochinolin-Kern B Enamin-Struktur; seine nucleophile 4-Stellung kann die stark elektrophile 3-Stellung in Kern A angreifen. In der so entstandenen Zwischenstufe 44 hat nun Kern B die stark elektrophile 3-Stellung; ein Benzaldehyd-Molekül könnte mit dem nucleophilen Carbonyl-Sauerstoff hier angreifen (45) und vom Carbonyl-Kohlen-

68) K.W.Ratts, R.K.Howe, G.W.Phillips, J.Amer.chem.Soc. 91, 6115 (1969)



R = Phenyl oder subst. Phenyl

stoff gleichzeitig eine Brücke schlagen zur N-Methylen-Gruppe des Kerns A. Dabei wird ein Proton der N-Methylen-Gruppe abge=

spalten; dieses könnte gleichzeitig mit der Abspaltung der OH-Gruppe in A geschehen. In der so entstehenden Zwischenstufe 46 ist die elektrophile 1-Stellung im Kern A wiederum geeignet, Benzaldehyd anzulagern (47); danach wäre nur noch unter Abspaltung eines weiteren Protons aus der N-Methylen-Gruppe von B der letzte Ringschluß zum Dimeren 29 zu vollziehen.

Der hier vorgeschlagene Mechanismus ist plausibel, aber nicht zwingend, zumal die Zwischenstufen 42 bis 47 durchweg nicht isolierbar sind. Selbstverständlich wurden planmäßig auch andere Mechanismen "durchgespielt", stets unter Beachtung einer strengen Bedingung: In der entstehenden Dimeren 29 muß das Grundgerüst zweier Moleküle des Isochinolinium-Äthanols vorgebildet sein; d.h. es müssen Bindungen geknüpft werden zwischen beiden N-Methylen-Gruppen und Aldehyd-Carbonylgruppen. Experimentell ist klar erwiesen, daß aus 1 Molekül des Dimeren mit Säure 2 Moleküle Isochinolinium-Äthanol gebildet werden.

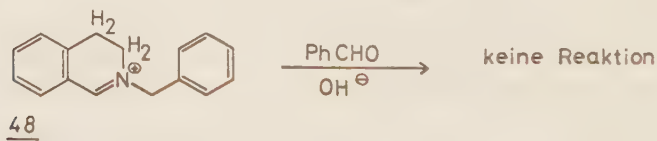
Unter dieser Bedingung läßt sich zwar an der Reihenfolge der einzelnen Reaktionsschritte und hinsichtlich der Gleichzeitigkeit einiger Schritte manches abändern, es bleibt jedoch als Resultat die Struktur des Dimeren 29, wie vorgeschlagen, bestehen.

Die Vollständigkeit der Kollisions eines Moleküls der Struktur 29 mit natürlich auch an Bedingungen wie Bindungswinkel, Ringspannung und Raumerfüllung gemessen werden. Zur Prüfung dieser Voraussetzungen sind in der vorliegenden Arbeit berechnet die Parameter mit Atomkalotten (nach Stuart-Brierley) für die Raumerfüllung und mit Drahtmodellen (nach Dreiding) für die Bindungswinkel. Das Modell von 29 läßt sich aus beiderlei Elementen zwanglos aufbauen; nennenswerte sterische Probleme bestehen also nicht.

Der Mechanismus, der zur Bildung von 29 führt, ist nicht ohne Vorbild: Ein Kondensationsprodukt aus N-Methyl-isochinolinium-

Iodid und Nitromethan, zuerst beschrieben von N.J.Leonard und G.W.Leubner⁶⁹⁾, wurde kürzlich von W.R.Schleigh⁷⁰⁾ nachgeprüft und aufgrund NMR-spektroskopischer Befunde revidiert. Die neue Strukturformel enthält, ebenso wie 29, zwei 1.2.3.4-Tetrahydroisochinolin-Kerne, die dreifach miteinander verknüpft sind.

Eine Schlüsselstellung in diesem Reaktionsablauf kommt der 3.4-Doppelbindung in den Isochinolinkernen zu. Ein Beweis für deren reaktives Verhalten wurde mit der Bromierung der Oxazolidine (S.27) erbracht; umgekehrt wäre zu zeigen, daß ohne diese Doppelbindung eine Dimerisierung nicht stattfindet. Ein Ansatz mit N-Benzyl-3.4-dihydro-isochinolinium-Bromid anstelle von N-Benzyl-isochinolinium-Bromid (41) unter sonst gleichen Bedingungen lieferte auch nach einem halben Jahr kein Dimeres; aus dem Ansatz konnte 48 unverändert zurückgewonnen werden.



69) N.J.Leonard, G.W.Leubner, J.Amer.chem.Soc. 71,3405 (1949)

70) W.R.Schleigh, Tetrahedron Letters 1969, 1405

5. NMR-spektroskopische Untersuchung der Dimeren 29

Die Dimeren des Typs 29 sind in Benzol und CS_2 so gut löslich, daß man Kernresonanz-Spektren in diesen Lösungsmitteln aufnehmen kann. Wenn der in Abschnitt F.4 gemachte Strukturvorschlag für 29 zutrifft, so ist ein kompliziertes Spektrum zu erwarten. Die 38 Protonen des Moleküls 29a können nach dem Gesichtspunkt ihrer chemischen "Umgebung", welcher für die chemische Verschiebung ihrer Signale maßgebend ist, in zwei Gruppen unterteilt werden:

- 28 aromatische Ringprotonen; davon 5 an jedem der vier Phenylreste und je 4 an den beiden Isochinolin-Kernen
- 10 Protonen an gesättigten C-Atomen; davon 6 Protonen in den 1-, 3- und 4-Stellungen der Isochinolin-Kerne und je zwei an den beiden N-Diphenyl-äthyl-Ketten.

Die Gruppe der aromatischen Ringprotonen läßt ein Multiplett von Signalen erwarten, das aufzuschlüsseln weder möglich noch lohnend ist. Im allgemeinen ist man zufrieden, wenn die Integration der gesamten Signalgruppe, etwa zwischen 6 und 8 ppm, eine Gesamtintensität ergibt, die der Zahl der erwarteten Protonen dieser Kategorie entspricht. Hat man Benzol als Lösungsmittel gewählt, welches nur zu 99% deuteriert ist, ist eine entsprechende Korrektur notwendig.

Für die Strukturaufklärung wichtig ist die Interpretation der Signale, die von den 10 Protonen hervorgerufen werden, die an gesättigte Kohlenstoffatome gebunden sind. Hätte das Dimere eine symmetrische Struktur, wie z.B. das Piperazin-Dimere 12 in Abschnitt C., wären jeweils zwei Protonen chemisch äquivalent und ein Spektrum von 5 diversen Protonen wäre trotz Spin-Kopplungen sicherlich leicht zu interpretieren.

Ein Molekül entsprechend dem Strukturvorschlag 29 ist hochgradig unsymmetrisch und läßt ein kompliziertes, unübersichtliches Spektrum der 10 Protonen erwarten, in dem auch eine größere Anzahl

verschiedener Kopplungen möglich ist. Durch die käfigartige Struktur von 29 ist auch die Konformation der alicyclischen Ringe weitgehend festgelegt, so daß, nach der Karplus-Beziehung⁷¹⁾, die Kopplungskonstanten vicinaler Protonen, entsprechend dem von den C-H-Bindungen eingeschlossenen Dieder-Winkel, zwischen null und 10 Hz variieren können.

Die 60-MHz-NMR-Spektren der Dimeren 29 zeigen das erwartete komplizierte Bild. Neben der Gruppe der aromatis. Ringprotonen (6-8 ppm) findet sich im Bereich von 3,5 - 5,5 ppm eine ebenso linienreiche, nicht interpretierbare Gruppe von Aliphaten-Protonen. Die einzige Größe, die diesen Spektren zu entnehmen ist, ist das Intensitätsverhältnis der beiden Protonen-Gruppen zueinander. Dieses Verhält-

nis, welches für 29 a 28 : 10
 b 26 : 10
 c 24 : 10 usw. betragen sollte, wird innerhalb der gewohnten Fehlergrenzen stets richtig gefunden.

Das Spektrum der Verbindung 29c in CS₂ vermittelte von allen verglichenen Beispielen der Verbindungsklasse 29 am ehesten den Eindruck, daß durch Kunstgriffe der Spektrenvereinfachung doch noch eine Interpretation zumindest eines Teils der Signale möglich sein könnte.

Diese Tatsache, daß im Spektrum von 29c der Linienreichtum nicht ganz so entmutigend ist wie in anderen Beispielen, könnte wie folgt begründet sein: Weil in 29c alle vier Phenylreste in o-Stellung mit Chlor substituiert sind, ist die freie Drehbarkeit dieser Reste aufgehoben oder zumindest eingeschränkt. Weiterhin dürfte durch die Raumerfüllung der o-Chlor-phenyl-Reste die Konformation der alicyclischen Ringe noch enger festgelegt sein, als dies aufgrund der Gerüststruktur ohnehin schon der Fall ist.

Für die Vereinfachung von Spektren, die eine Vielzahl von Signalen und Signalgruppen (Kopplungsbilder) in einem engen ppm-Bereich

71) M.Karplus, J.Chem.Phys. 30, 11 (1959)

aufweisen, bietet sich die Aufnahme bei erhöhter Feldstärke H_0 an. Da die chemische Verschiebung der Stärke des angelegten äußeren Feldes proportional ist, erwächst die Möglichkeit, mit höheren Feldstärken das Spektrum auseinanderzuziehen und Signale zu trennen, deren Auflösung bei geringen Feldstärken nicht möglich ist. Da andererseits die Größe der Spin-Spin-Kopplung J unabhängig von der Feldstärke ist, bleiben Kopplungsbilder unverändert. Die Feldstärke H_0 und die zur Resonanz-Messung nötige Sendefrequenz ν sind einander proportional:

$$\nu = \frac{\gamma \cdot H_0}{2 \pi}$$

(γ = gyromagnet. Verhältnis, konstant für eine Kernart)

Man kann deshalb Spektren ebenso im Frequenz-Maßstab registrieren wie im Feldstärke-Maßstab; das erstere ist gebräuchlich. Für die Untersuchung von $\underline{29}\text{c}$ wurden drei Feldstärken verwendet:

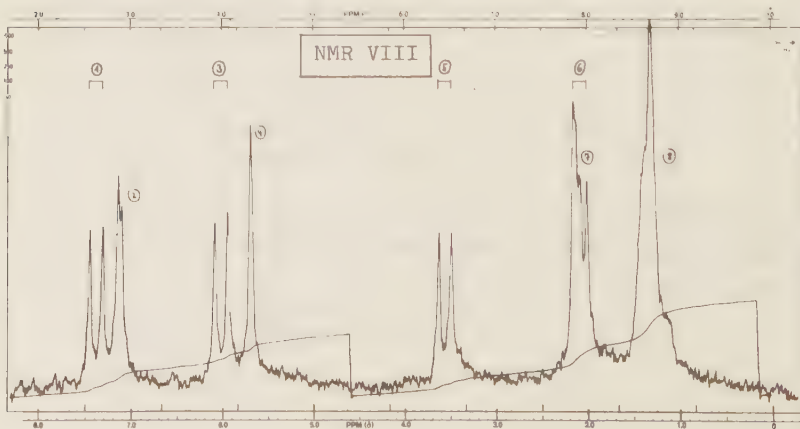
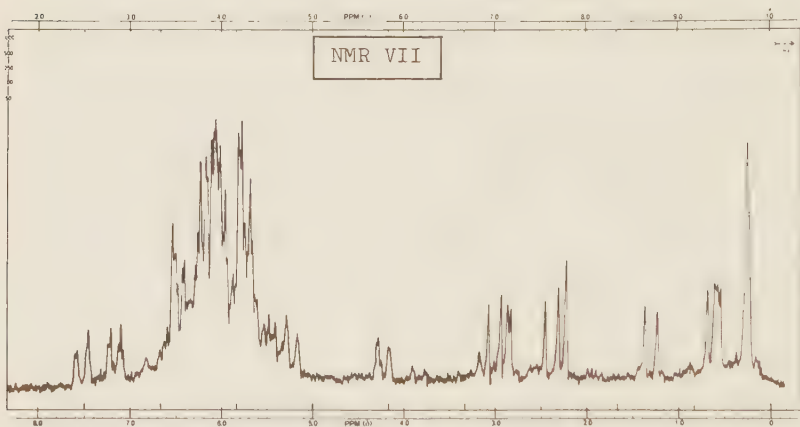
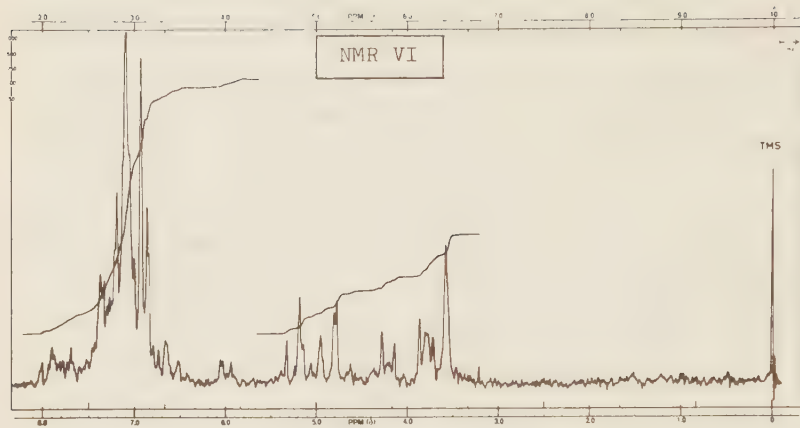
60 MHz	≈	14.100 Gauss
100 MHz	≈	23.500 Gauss
220 MHz	≈	51.700 Gauss

Legende zu den Spektren NMR VI, VII und VIII (S.42)

NMR VI : $\underline{29}\text{c}$ in CS_2 ; 60 MHz NMR, Registrierbereich 500 Hz
Ausschnitt 0 bis 8,3 ppm

NMR VII : $\underline{29}\text{c}$ in CS_2 ; 100 MHz NMR, Registrierbereich 500 Hz
Ausschnitt 3,5 bis 8 ppm

NMR VIII: $\underline{29}\text{c}$ in CS_2 ; 220 MHz NMR, Registrierbereich 500 Hz
Ausschnitt 3,5 bis 5,5 ppm



Die drei abgebildeten Spektren (VI - VIII, S.42) zeigen deutlich, welchen Vorteil die Aufnahme bei höheren Feldstärken bringt. Bereits bei 100 MHz lassen sich im Aliphaten-Teil zwei Signalgruppen von AB-Problemen vermuten, die im 220 MHz-Spektrum deutlich in Erscheinung treten. Auf Grund des Dacheffektes kann man die Dubletts 1 und 5 (VIII) bzw. 3 und 6 als zusammengehörig betrachten. Lediglich das Dublett 6 wird selbst bei 220 MHz nicht von einem zweiten Signal 7 aufgelöst. Während die Signale 1, 3 und 5 in ihrer Intensität je einem Proton entsprechen, wird für 6 und 7 zusammen die Intensität von zwei Protonen gefunden. An den Spitzen des Signals 6/7 läßt sich jedoch deutlich die Kopplungskonstante von 8,5 Hz entnehmen, die die AB-Probleme 1-5 und 3-6 gemeinsam haben. Die kleine Kopplung von ca. 2 Hz, die in Signal 7 auftritt, findet sich in Signal 2 wieder.

Signal 8, welches sich im 100-MHz-Spektrum noch als nahezu scharfes Singulett darstellt und wegen der Intensität 3 und der chem. Verschiebung von 3,6 ppm an eine Methoxyl-Gruppe denken läßt, wird im 220-MHz-Spektrum als ein breites Signal mit mehreren Schultern registriert. Es müssen hier also drei verschiedene Aliphaten-Protonen mit nahezu gleicher chem. Verschiebung zusammen erfaßt sein, die selbst bei höchstmöglicher Feldstärke nicht aufzulösen sind. (Eine Methoxyl-Bestimmung nach Zeisel, die zur Kontrolle durchgeführt wurde, lieferte den Beweis, daß 29c keine Methoxyl-Gruppe enthält).

Die drei Spektren sind, um eine vergleichende Betrachtung zu erleichtern, durchweg mit der Sweep-Breite 500 Hz aufgenommen. Dies bedeutet bei 60 MHz einen Registrierbereich von 8,33 ppm, bei 100 MHz von 5 ppm und bei 220 MHz von 2,27 ppm über die gesamte Breite des Papiers. Neben der Vergrößerung der Signalabstände hat die Aufnahme bei hohen Feldstärken noch den Vorteil, daß sich

die Amplituden der Resonanzsignale bei Verdoppelung des Feldes etwa vervierfachen. Das bringt die Möglichkeit einer sehr viel genaueren Integration der Signale mit sich. Die Summe der Intensitäten im gezeigten Ausschnitt des 220-MHz-Spektrums beträgt 10, die Intensitäten der einzelnen Signale entsprechen ziemlich genau den angegebenen ganzzahligen Werten.

Als Ergebnis der NMR-spektroskopischen Untersuchung kann mindestens festgestellt werden, daß die Befunde dem Strukturvorschlag 29 nicht widersprechen. Eine Zuordnung der 10 aliphatischen Protonen ist jedoch auch im 220-MHz-Spektrum problematisch und nicht beweiskräftig. Mit Hilfe des Dreiding-Modells von 22 kann man erkennen, daß die Dieder-Winkel der AB-Protonen an beiden 1.2-Diphenyl-äthyl-Ketten (N-CHPh-CHPh-O) sehr groß sind (ca. 160°) und damit nach der Karplus-Beziehung⁷¹⁾ eine vicinale Kopplungskonstante von etwa 8,5 Hz erwarten lassen. Die Protonen der 1-, 3- und 4-Stellung der Isochinolin-Kerne schließen zum größten Teil Dieder-Winkel von 80 bis 110° gegeneinander ein, die die Kopplung der Protonen untereinander unmerklich klein werden lassen.

Die Befunde der Kernresonanz liefern für 29 zwar keine komplette Strukturaufklärung, wohl aber eine weitere Stütze für die angenommene Struktur und den Ausschluß aller anderen Strukturvorschläge.

C. Massenspektrometrische Untersuchung des Dimeren 29 72)

Es ist schon weiter vorne darauf hingewiesen worden, daß das Molgewicht von 29a mit Hilfe der Massenspektroskopie zu $M = 650$ bestimmt worden ist. Das Auftreten dieses Molekülpeaks beweist, daß der Dampfdruck des Festkörpers 29a unterhalb seiner Zersetzungstemperatur für eine Untersuchung im Massenspektrometer ausreichend ist. Dies ist bei der thermischen Instabilität und dem hohen Molgewicht von 29a keineswegs selbstverständlich. Ferner hängt es von der Geometrie des Direkteinlaß-Systems ab, ob Moleküle mit wenigen oder gar keinen Wandstößen, d.h. "kalt", in den Ionisierungsraum gelangen, dessen Wandungen auf einer konstanten Temperatur von 250°C gehalten werden. Wenn dann schließlich in der Ionisierungskammer ein Teil der Moleküle dem Beschuß mit Elektronen der Energie von 70 eV standhält und ionisiert wird, ohne in Bruchstücke zu zerfallen, kann ein Molekülpeak zustande kommen.

Die Massenspektroskopie leistet also mit Geräten normaler Auflösung einerseits eine exakte Molekulargewichtsbestimmung (auf eine relative Masseneinheit genau bei Molgewichten bis 1000), wenn das Molekül unzersetzt verdampft und ionisiert werden kann. Andererseits kann aber gerade der Zerfall des Moleküls, unter den Bedingungen, die in der Ionisierungskammer herrschen, an Hand der entstehenden, ebenfalls ionisierten und registrierten Bruchstücke verfolgt werden. Bei organischen Molekülen, in denen Bindungen unterschiedlicher Festigkeit nebeneinander vorkommen, also insbesondere dann, wenn das Kohlenstoff-Gerüst durch Heteroatome unterbrochen ist, oder wenn aromatische neben aliphatischen Molekülteilen vorliegen, ist zu erwarten, daß bestimmte Bindungsbrüche bevorzugt erfolgen. Dadurch entstehen dann wenige charakteristische

Bruchstücke, die Rückschlüsse auf das Mutter-Molekül erlauben und somit zur Strukturaufklärung herangezogen werden können.

Die Interpretation von Massenspektren organischer Moleküle erfolgt im allgemeinen rein empirisch; über die Zerfallsmechanismen in der Ionisierungskammer ist zu wenig bekannt. Die Informationen, die das Spektrum liefert, sind die genauen Massenzahlen (relative Masseneinheiten, ganzzahlig) des Molekülions M^+ und der Bruchstückionen X^+ , Y^+ , Z^+ usw. Zu jedem Peak gehört eine Anzahl kleinerer Peaks bei den nächsthöheren Massenzahlen, hervorgerufen durch die schwereren Isotope der einzelnen Elemente, insbesondere ^{13}C . Bei einigen Heteroelementen, z.B. Chlor, kann durch Vermessung der Isotopenpeaks eine zuverlässige Aussage gemacht werden, ob das Ion ein, zwei oder mehr Atome dieses Heteroelements enthält.

Man versucht sodann, rechnerisch und formel-bildlich den Zerfall des Molekülions zu rekonstruieren; das Bruchstück X^+ der Masse x kann aus M^+ entstanden sein durch Abspaltung eines Teilchens der Masse $m-x$, wobei möglichst nur eine oder zwei Bindungen gelöst worden sein sollten. Wenn vielleicht das abgespaltene Teilchen als Z^+ ebenfalls registriert ist, also $m-x = z$ ist, und es weiterhin gelingt, für X^+ und Z^+ vernünftige Strukturen zu schreiben, die als Strukturelemente auch in M^+ enthalten sind, hat man bereits eine wesentliche Stütze für den Strukturvorschlag für M auf seiner Seite.

Ein besonders häufiger Zerfallstyp ist auch die Reaktion $M^+ - N = X^+$, wobei ein stabiles Neutralteilchen N abgespalten wird, welches im Spektrum nicht erscheint.

Nicht alle im Spektrum auftretenden Peaks können auf so einfache und einleuchtende Weise zugeordnet werden; häufig muß angenommen werden, daß sich nach Austritt eines Bruchstückes das Restmolekül

durch Gerüstumlagerung stabilisiert. Eine in den letzten Jahren stark angewachsene Fachliteratur bringt zahlreiche Beispiele, und, soweit das möglich ist, eine theoretische Untermauerung der Fragmentierungsmechanismen^{73-75).}

Für die massenspektroskopische Untersuchung wurden nun die drei folgenden Vertreter des Dimeren-Typs 29 ausgewählt:

MS I : Dimeres 29a ($C_{23}H_{19}ON$)₂ M = 650 (650,82)

MS II : Dimeres 29b ($C_{23}H_{18}ONCl$)₂ M = 718 (719,71)

MS III : Dimeres 29c ($C_{23}H_{17}ONCl_2$)₂ M = 786 (788,60)

Die ganzzahligen Molekülmassen bedeuten die Summe der Massen der häufigsten Isotope der im Molekül enthaltenen Elemente, hier also ¹²C, ¹H, ¹⁶O, ¹⁴N und ³⁵Cl. Alle weiteren Massenangaben in diesem Abschnitt werden von dieser Art sein.

(In Klammern sind zum Vergleich die "chemischen" Molekulargewichte angegeben, die sich unter Berücksichtigung der natürlichen Isotopenverteilung als Durchschnittswerte ergeben).

Die erhaltenen Spektren zeigen die folgenden charakterist. Massen:

	<u>Masse</u>	<u>Zusammensetzg.</u>	<u>Interpretation</u>
<u>MS I</u>	: <u>650</u>	$C_{46}H_{38}O_2N_2^+$	<u>Molekülpeak</u>
	544	$C_{39}H_{32}ON_2^+$	(M - 106)
	325	$C_{23}H_{19}ON^+$	(M/2)
	<u>321</u>	$C_{24}H_{19}N^+$	(544 - 117 - 106) <u>BP.</u>
	230	$C_{17}H_{12}N^+$	(321 - 91)
	229	$C_{17}H_{11}N^+$	(230 - H)
	219	$C_{16}H_{13}N^+$	(325 - 106)
	129	$C_9H_7N^+$	(Isochinolin)

73) K.Biemann, Angew.Chem. 74, 102 (1962)

74) G.Spiteller, M.Spiteller-Friedmann, Angew.Chem. 77, 393 (1965)

75) P.Brown, C.Djerassi, Angew.Chem. 79, 481 (1967)

dort auch weitere Literatur

	<u>Masse</u>	<u>Zusammensetzung.</u>	<u>Interpretation</u>
<u>MS I</u>	117	$C_8H_7N^+$	(Benzylcyanid)
(Forts.)	106	$C_7H_6O^+$	(Benzaldehyd)
	91	$C_7H_7^+$	(Benzyl-Radikal)
<u>MS II</u> :	578 (Cl ₁)	$C_{39}H_{34}ON_2Cl^+$	(M - 140)
	359 (Cl ₁)	$C_{23}H_{18}ONCl^+$	(M/2)
	<u>321</u>	$C_{24}H_{19}N^+$	(578 - 117 - 140) <u>BP.</u>
	230	$C_{17}H_{12}N^+$	(321 - 91)
	229	$C_{17}H_{11}N^+$	(230 - H)
	219	$C_{16}H_{13}N^+$	(359 - 140)
	140 (Cl ₁)	$C_7H_5OCl^+$	(Chlor-Benzaldehyd)
	129	$C_9H_7N^+$	(Isochinolin)
	117	$C_8H_7N^+$	(Benzylcyanid)
	91	$C_7H_7^+$	(Benzyl-Radikal)
<u>MS III</u> :	646 (Cl ₃)	$C_{39}H_{29}ON_2Cl_3^+$	(M - 140)
	393 (Cl ₂)	$C_{23}H_{17}ONCl_2^+$	(M/2)
	<u>355</u> (Cl ₁)	$C_{24}H_{18}NCl^+$	(646 - 151 - 140) <u>BP.</u>
	253 (Cl ₁)	$C_{16}H_{12}NCl^+$	(393 - 140)
	230	$C_{17}H_{12}N^+$	(355 - 125)
	229	$C_{17}H_{11}N^+$	(230 - H)
	151 (Cl ₁)	$C_8H_6NCl^+$	(Chlor-benzylcyanid)
	140 (Cl ₁)	$C_7H_5OCl^+$	(Chlor-benzaldehyd)
	129	$C_9H_7N^+$	(Isochinolin)
	125 (Cl ₁)	$C_{11}H_6Cl^+$	(Chlor-benzyl-Radikal)

Bei der Interpretation der Spektren fällt auf, daß alle drei Dimeren ein Fragment der Masse 230 (Cl-frei) liefern, stets begleitet von der Masse 229, die im Falle von MS III sogar von größerer Intensität ist als 230. Die Vermutung liegt nahe, daß es sich hier um ein stabiles Endprodukt eines Fragmentierungsmechanismus

handelt, in dessen Verlauf alle vier Phenylreste abgespalten werden - denn nur in diesen unterscheiden sich 22 a-c.

Der erste Phenylrest verläßt das Molekül als Benzaldehyd (I) bzw. Chlor-benzaldehyd (II,III); es resultieren die Massen 544 (I), 578 (II) und 646 (III). Die nächstniedrigeren Massen in den drei Spektren entsprechen M/2, diese haben sicher mit dem jetzt erfolgten Fragmentierungsmechanismus nichts zu tun. Hiernach folgen jedoch die Massen 321 (I,II) bzw. 355 (III); alle drei sind die intensivsten Massen (Base-Peak) ihres Spektrums. Die Differenzen zur Masse M - Aldehyd sind recht groß, in den Spektren finden sich keine Massen, die den Differenzen entsprechen.

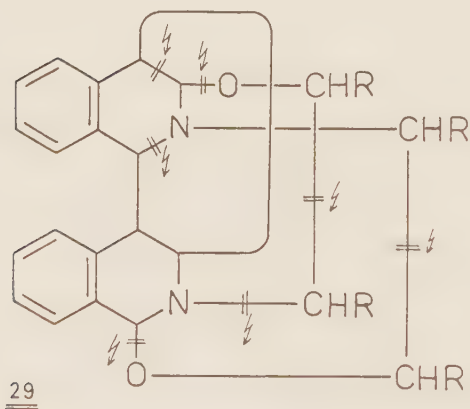
Man kommt jedoch weiter, wenn man annimmt, daß bei diesem Schritt zwei Fragmente gleichzeitig abgespalten werden; eins davon sei (Chlor-)Benzaldehyd. Das zweite Fragment entspricht dann der Masse 117 (I,II) bzw. 151 (III) - diese ist tatsächlich auch mit besonders hoher Intensität in allen drei Spektren vertreten. Die Masse 117, entsprechend C_8H_7N , läßt sich als Benzylcyanid interpretieren, die Masse 151, entsprechend C_8H_6NCl , als Chlor-benzylcyanid.

Das Fragment (Chlor-)Benzylcyanid, welches nicht eigentlich Bestandteil des untersuchten Moleküls ist, muß durch Umlagerung zustande gekommen sein. Tatsächlich ist eine solche, allerdings thermische, Umlagerung - die Wanderung eines N-Benzylrestes in die Ring- α -Stellung des Heterocyclus - bekannt und von A.Ladenburg⁷⁶⁾, später C.H.G.Hands und F.B.Whitt⁷⁷⁾ beschrieben. Im Anschluß an eine solche Umlagerung könnten dann das α -C-Atom und der Ring-Stickstoff als Cyan-Gruppe mit dem Benzylrest aus dem Molekülverband abgespalten werden.

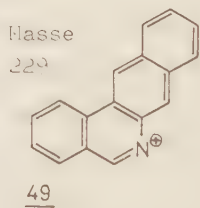
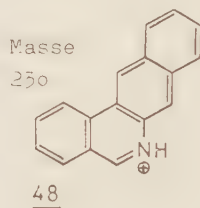
76) A.Ladenburg, Ber.dtsch.chem.Ges. 16, 2059 (1883)

77) C.H.G.Hands, F.B.Whitt, J.Soc.chem.Ind. 66, 407 (1947)

Das nun noch verbleibende Restmolekül der Masse 321 (I,II) bzw. 355 (III) unterscheidet sich von dem gemeinsamen Endprodukt der Masse 230 nur mehr durch die Differenz 91 (I,II) bzw. 125 (III). Die Masse 91, entsprechend C_7H_7 , ist eins der bekanntesten Fragmente aromatischer Moleküle mit Seitenkette - und dennoch besteht in der Literatur keine einhellige Meinung darüber, ob es als Benzyl-Radikal-Kation beständiger ist oder sich durch Umlagerung zum Tropylium-Ion stabilisiert. Der Masse 125 entspricht das Chlor-benzyl-Radikal bzw. das Chlor-tropylium-Ion. Der soeben beschriebene Fragmentierungsmechanismus soll durch ein Formelbild und eine Tabelle übersichtlich dargestellt werden:



Blitz und Doppelstrich =
Bindungsbruch
(Fragmentierung)



In der folgenden Tabelle sind die tatsächlich auftretenden Massen unterstrichen; auf die Angabe relativer Intensitäten wird verzichtet, weil diese viel mehr durch apparative Bedingungen beeinflusst sind als durch Eigenschaften des Moleküls.

<u>MS I</u>	<u>650</u> (M)	- <u>106</u> (Benzaldehyd)	= <u>544</u>
	<u>544</u>	- <u>117</u> (Benzylcyanid)	= 427
	427	- <u>106</u> (Benzaldehyd)	= <u>321</u>
	<u>321</u>	- <u>91</u> (Benzyl-Radikal)	= <u>230</u>
<u>MS II</u>	718 (M)	- <u>140</u> (Chlorbenzaldehyd)	= <u>578</u> (Cl ₁)
	<u>578</u>	- 117 (Benzylcyanid)	= 461
	461	- <u>140</u> (Chlorbenzaldehyd)	= <u>321</u>
	<u>321</u>	- <u>91</u> (Benzyl-Radikal)	= <u>230</u>
<u>MS III</u>	786 (M)	- <u>140</u> (Chlorbenzaldehyd)	= <u>646</u> (Cl ₃)
	<u>646</u>	- <u>151</u> (Chlorbenzylcyanid)	= 495
	495	- <u>140</u> (Chlorbenzaldehyd)	= <u>355</u> (Cl ₁)
	<u>355</u>	- 125 (Chlorbenzyl-Rad.)	= <u>230</u>

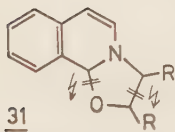
Die Massen 229/230 sind in allen Spektren von vergleichsweise hoher Intensität, was für ein mesomerie-stabilisiertes Ion spricht. Die Struktur der Moleküle 48/49, die aus dem postulierten Fragmentierungsmechanismus resultieren (49 = Benzo[b]phenanthridin, RIS 13329 ⁷⁸⁾), erfüllt diese Bedingung in hohem Maße.

Ein zweiter Fragmentierungsweg liefert den M/2-Peak, von dem ausgehend die Massen 219 (I,II) bzw. 253 (III) zustande kommen. Letztere sind intensiv, während die M/2-Peaks von sehr geringer Intensität sind. Daß bei der Massenzahl M/2 nicht das zweifach positiv geladene Molekülion erscheint, wird sichergestellt durch das Verhältnis der Isotopen-Peaks bei II und III (Cl₁ bzw. Cl₂). Generell ist zu sagen, daß bei dem eingesetzten Spektrographen durch technische Vorkehrungen das Auftreten von zweifach geladenen Ionen äußerst selten ist, so daß die gefundenen Massenzahlen, die ⁷⁸⁾ The Ring Index, 2nd Ed., Suppl. III, Chemical Abstracts Service, Washington D.C. 1965

streng genommen immer m/e-Werte darstellen, praktisch als wahre Massen m/1 aufgefaßt werden können.

MS I	<u>325</u> (M/2)	- <u>106</u> (Benzaldehyd)	= <u>219</u>
MS II	<u>359</u> (M/2)	- <u>140</u> (Chlorbenzaldehyd)	= <u>219</u>
MS III	<u>393</u> (M/2)	- <u>140</u> (Chlorbenzaldehyd)	= <u>253</u> (Cl ₁)

Mit diesen beiden Fragmentierungsmechanismen sind praktisch auch alle im höheren Massenbereich auftretenden Peaks in befriedigender Weise zugeordnet; der Grundkörper Isochinolin (m = 129) und kleinere Bruchstücke liefern zur Strukturaufklärung keinen Beitrag.



Zum Vergleich wurde ein Spektrum des bekannten Oxazolidin-Körpers 31 (M=325) unter den selben Bedingungen aufgenommen; es wurde auf Gemeinsamkeiten mit den Spektren der Dimeren 29 a-c überprüft. Das sehr einfache Spektrum enthielt jedoch neben dem Molekülpeak (325) nur noch einen intensiven M-H - Peak bei 324

und einen M-106 (Benzaldehyd) - Peak bei 219 Masseneinheiten. Der besonders charakteristische Peak der Dimeren 29, m=230, sowie alle übrigen, fehlt hier vollkommen.

Kurz soll noch ein Gegenstand von allgemeiner Bedeutung erörtert werden: Die Frage nach der Entstehung der registrierten Molekülfragmente.

Im allgemeinen wird davon ausgegangen, daß die Moleküle der untersuchten Substanz in der Ionisierungskammer des Geräts durch Kathodenstrahlen ionisiert und zum Teil fragmentiert werden; die Fragmente entstehen durch Zusammenstoß mit Elektronen, die eine Energie von etwa 70 eV besitzen. Die Differenz zwischen 70 eV und der Ionisierungsenergie der Moleküle (größenordnungsmäßig 10 eV) wird von den stoßenden Elektronen auf die ionisierten Moleküle über-

tragen. Die Zunahme der inneren Energie der Moleküle führt dann zur Fragmentierung.

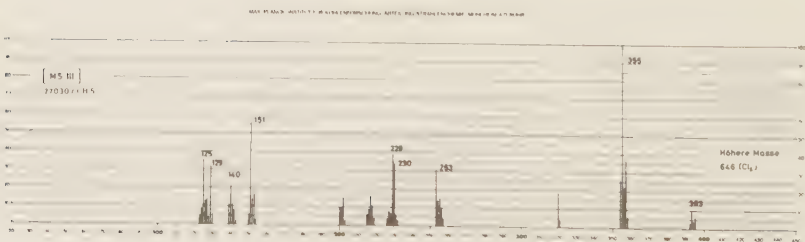
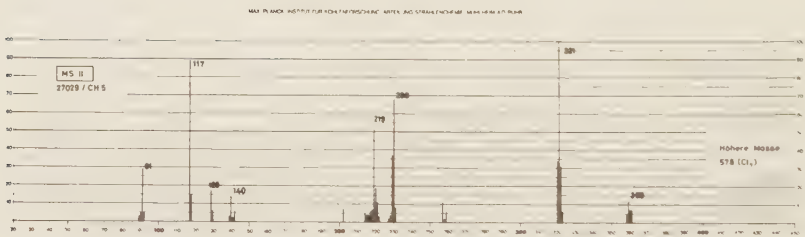
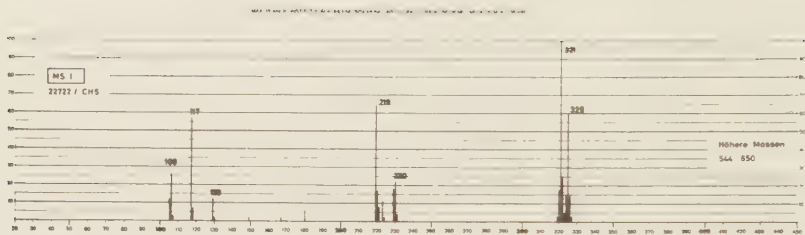
Die Alternative hierzu wäre: Schwerflüchtige Substanzen, die im Direkteinlaß-System des Spektrometers bis nahe an ihre Zersetzungstemperatur erhitzt werden müssen, um den nötigen Dampfdruck zu erreichen, können schon hier teilweise Zersetzung erleiden. Die Produkte des thermischen Zerfalls (Cracken, Brenzen) gelangen in die Ionisierungskammer und geben ihre eigenen Molekülpeaks.

Es muß vermutet werden, daß diese letztere Alternative im Falle der Dimeren 29 und auch des Oxazolidins 31 wenn nicht ausschließlich, so doch teilweise zutrifft, zumal beim Erhitzen dieser Substanzen im Reagenzglas mit dem Bunsen-Brenner die Gerüche von (Chlor-)Benzaldehyd und Isochinolin deutlich wahrnehmbar sind.

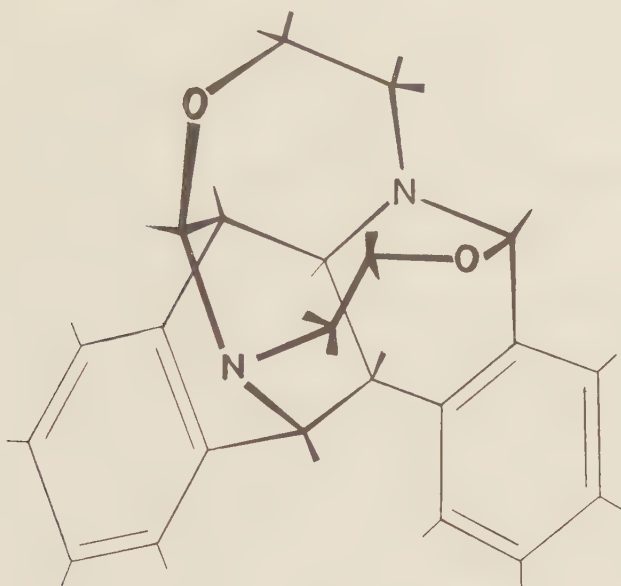
Dies mindert jedoch nicht den Aussage-Wert der diskutierten Spektren. Denn erstens dürften die Elektronenstoß-Fragmentierung und der thermische Zerfall eines Moleküls gar nicht so sehr wesensverschieden sein, und zweitens wäre die Massenspektroskopie dann immer noch eine elegante Methode zur analytischen Erfassung thermischer Zerfallsmechanismen.

Zu den Abbildungen auf S. 54:

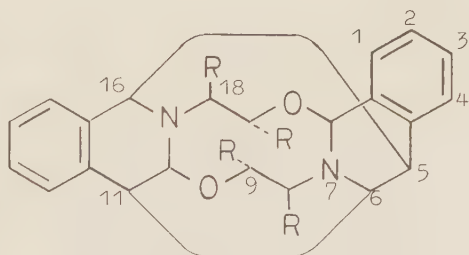
Die Original-Massenspektren des Spektrometers CH 5 (Varian MAT) sind meterlange Streifen von photographischem Papier, die im allgemeinen nur numerisch ausgewertet werden. In besonderen Fällen werden die entnommenen Daten zu Strichspektren umgezeichnet, wie es hier für die Beispiele MS I (29a), MS II (29b) und MS III (29c) geschehen ist.



Formel - Beilage zu Kapitel F.



29a: 8.9.18.19-Tetraphenyl-5.8.9.11.16.18.19.20a-octahydro-
6H.10aH-5.16:6.11-dicyclo-[1.6.3.8]dioxadiazecino [2.3-a:
8.7-b'] diisochinolin



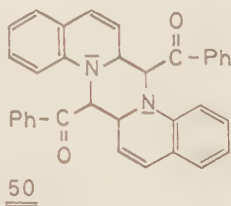
29a: R = phenyl

G. Anhang

Dimere Base aus N-Phenacyl-chinolinium-Kation

Setzt man unter genau den Bedingungen, die U.Habermalz¹²⁾ zur Darstellung des 8,16-Dibenzoyl-diisochinolino-[2,1-a:2',1'-d]-piperazins anwendet, N-Phenacyl-chinolinium-Salz anstelle des homologen Isochinolinium-Salzes ein, so beobachtet man zunächst ein hinsichtlich der Geschwindigkeit, Ausbeute und Farbe völlig analoges Reaktionsgeschehen. Sogar die Farbaufhellung des satt=orange-farbenen Niederschlags nach kurzem Erwärmen auf dem Wasserbad stimmt überein. Während jedoch das Isochinolin-Produkt sehr stabil ist und aus heißen Lösungsmitteln rekristallisiert werden kann, wird das Chinolin-Produkt schon beim Absaugen von der Mutterlauge an der Luft dunkelbraun, ein Umkristallisieren scheint nicht möglich. Die Elementaranalyse des getrockneten, dunkelbraunen Produkts stimmt innerhalb der Fehlergrenze von 1% mit der erwarteten Struktur 50 ($C_{34}H_{26}N_2O_2$) überein. Kernresonanzspektren in verschiedenen Lösungsmitteln sind unbrauchbar (wegen Zersetzung); auch die Rückgewinnung des Ausgangssalzes durch Ansäuern gelingt nicht.

Im Massenspektrum des Rohprodukts 50 tritt ein Molekülpeak bei 494 nur sehr schwach auf, dafür die Masse 493 (M-H) mit besonders hoher Intensität. Dies spricht sehr stark dafür, daß trotz begonnener Zersetzung noch ein hoher Anteil des Dimeren 50 in dem Rohprodukt enthalten ist. Der Strukturvorschlag als Di-chinolino-[2,1-c:2',1'-f]-piperazin ist damit in einem hohen Grade wahrscheinlich gemacht.



12) U.Habermalz, Dissertat. Univ.Gießen 1968 S.48, 75

Z u s a m m e n f a s s u n g

Eine dimere Base, die schon 1960 von W.Damm²⁹⁾ dargestellt worden ist, konnte mit Hilfe der Kernresonanz von mir strukturell aufgeklärt werden. Durch 1,3-Dimerisierung ist dabei aus p-Nitrobenzyl-isochinolinium-Kation nach Deprotonierung ein Diisochinolino-piperazin entstanden. Als Mechanismus wird eine 1,3-dipolare Cyclodimerisation vorgeschlagen.

Aus 1-Methyl-isochinolinium-Kationen wird durch Alkali kein Proton an der "aktiven" N-Methylengruppe abgespalten, sondern es bildet sich eine Methylenbase, die sogar in Substanz isoliert werden konnte. Diese unbeständige, hochreaktive Verbindungsklasse konnte in der Isochinolin-Reihe erstmalig dargestellt werden. Bei der Bildung der Methylenbase konnte ein 1:1 - Charge-Transfer-Komplex zwischen Base und Kationsäure wahrscheinlich gemacht werden. Die dargestellten Verbindungen zeigen erwartungsgemäß ein Verhalten, wie es für Enamine typisch ist. Die Kernresonanz leistete auch hier wichtige Dienste bei der Strukturaufklärung der Base und ihrer Reaktionsprodukte mit Alkylhalogenid und Pikrylchlorid. Das Pikrylchlorid-Addukt (farblos) stabilisiert sich unter spontaner HCl-Eliminierung zu einer konjugierten Base (tiefblau). Mit starken Säuren wird diese Reaktion zurückgedrängt (Indikator).

Eine bereits von H.Ahlbrecht und F.Kröhnke¹⁶⁾ beschriebene Verbindungsklasse, die Oxazolidine aus Isochinolinium-Äthanolen, wird um einige Beispiele erweitert (3-Methyl-Verbindungen) und vor allem auf ihre Reaktionsfähigkeit an der 3,4-Doppelbindung untersucht. Das Verhalten dieser Verbindungsklasse gegen Halogen entspricht der Enamin-Halogenierung; in 4-Stellung halogen-substituierte Isochinoline sind so in eindeutiger Weise dargestellt

worden. - Die Bildung der Oxazolidine aus Nitro-benzyl-iso-chinolinium-Salzen und Nitro-benzaldehyden ist grundverschie-den von der Reaktion des unsubstituierten Benzyl-isochinolinium-Salzes mit Benzaldehyd. Im letzteren Falle bildet sich ein dimeres Addukt von komplizierter Struktur. Am Phenylkern halogen- und methoxy-substituierte Ausgangssalze und Aldehyde reagieren wie unsubstituierte; die Cyan-Gruppe wirkt wie die Nitro-Gruppe.

Das Dimere aus Benzyl-isochinolinium-Salz und Benzaldehyd wird strukturell aufgeklärt. Klassische, rein chemische Methoden liefern einige Informationen; durch Dampfdruck-Osmometrie werden die Molgewichte zuverlässig bestimmt. Mit der IR-Spektroskopie und der Kernresonanz bei 60, 100 und 220 MHz werden weitere Details erarbeitet, jedoch ist ein Strukturbeweis mit diesen Mitteln noch nicht zu erbringen. Ein Strukturvorschlag, der sich aus diesen Kenntnissen (unter Beachtung von Vorbildern aus der Alkaloid-Chemie und verwandten Gebieten) erritt, kann durch die Ergebnisse der Massenspektroskopie soweit erhärtet werden, daß er als hinreichend abgesichert betrachtet werden darf. Es ist gelungen, einen Fragmentierungsmechanismus für das unsubstituierte und für zwei verschiedene chlor-substituierte Dimere nachzuweisen, der nach Abspaltung aller vier Phenyl-Reste des Moleküls zu einem gemeinsamen Endprodukt führt. Nahezu alle für diesen Mechanismus erforderlichen Fragmente sind nachgewiesen.

Ein Anhang beschreibt Versuche zur 1.3-Dimerisierung von N-Phenacyl-chinolinium-Kationen.

Experimenteller Teil

Allgemeine Vorbemerkungen:

Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert und wurden mit einem Metallblock der Firma Wagner & Munz, München, bestimmt.

Zur Dünnschicht-Chromatographie wurden Fertigplatten der Firma M. Woelm, Eschwege, mit Kieselgel, Aluminiumoxid und Cellulosepulver als Sorbens verwendet.

Die Kernresonanz-Spektren wurden, wenn nicht anders vermerkt, mit einem Spektrometer vom Typ A 60 der Firma Varian, Palo Alto, aufgenommen. Den Lösungsmitteln war Tetramethylsilan (TMS) als innerer Standard zugesetzt.

Für die Aufnahme von Infrarot-Spektren wurden KBr-Klarpreßlinge in den Strahlengang eines Gitterspektrometers Typ 225 der Firma Perkin-Elmer gebracht.

Die Elementaranalysen wurden mit der Verbrennungsapparatur "Halbmikro Standard" der Firma Heraeus, Hanau, durchgeführt.

Die Trocknung der Präparate geschah ausschließlich in einem Hochvakuum-Exsiccator der Firma Schott & Gen., Mainz, über Phosphorsäureanhydrid bei Zimmertemperatur.

Für Schutzgas-Präparationen wurden Normag-Schliffapparaturen mit Schwanzhähnen und Quecksilberventilen verwendet; als Schutzgas diente Argon.

An Abkürzungen wird verwendet: DMF für N,N-Dimethyl-formamid, DMSO für Dimethyl-sulfoxid, TFE für Trifluoressigsäure.

Ausgangssalze:

Die Quaternierung von Chinolinbasen mit Benzyl-halogeniden, meist Bromiden, gelingt stets durch Stehenlassen eines Ansatzes aus äquimolaren Mengen von Base und Halogenid bei Zimmertemperatur in trockenem Aceton. Nach einigen Tagen hat sich das Salz grobkristallin abgeschieden; nach dem Absaugen und Nachwaschen mit Aceton liegt es bereits sehr rein vor. Eine Rekristallisation

kann aus heißem Acetonitril, manchmal auch Eisessig, erfolgen.
Eine Umfällung durch Lösen in wenig Äthanol und Fällen mit viel Aceton ist auch möglich.

Es folgt eine Tabelle der so dargestellten, meist schon bekannten, Ausgangssalze mit dem Schmelzpunkt des reinen, trockenen Präparats.

Benzyl-isochinolinium-Br ⁻	170 °C
o-Chlor-benzyl-isochinolinium-Br ⁻	179 °C
m-Chlor-benzyl-isochinolinium-Br ⁻	170 °C
p-Chlor-benzyl-isochinolinium-Br ⁻	165 °C
2.6-Dichlor-benzyl-isochinolinium-Br ⁻	225 °C
p-Brom-benzyl-isochinolinium-Br ⁻	168 °C
p-Methoxy-benzyl-isochinolinium-Br ⁻	237 °C
p-Cyan-benzyl-isochinolinium-Br ⁻	190 °C
m-Nitro-benzyl-isochinolinium-Br ⁻	232 °C
p-Nitro-benzyl-isochinolinium-Br ⁻	214 °C
Benzyl-1-methyl-isochinolinium-Br ⁻	212 °C
o-Chlor-benzyl-1-methyl-isochinolinium-Br ⁻	219 °C
p-Cyan-benzyl-1-methyl-isochinolinium-Br ⁻	224 °C
p-Nitro-benzyl-1-methyl-isochinolinium-Br ⁻	229 °C
Benzyl-3-methyl-isochinolinium-Br ⁻	188 °C
o-Chlor-benzyl-3-methyl-isochinolinium-Br ⁻	201 °C
p-Nitro-benzyl-3-methyl-isochinolinium-Br ⁻	268 °C
Benzyl-3.4-dihydro-isochinolinium-Br ⁻	129 °C
o-Chlor-benzyl-3.4-dihydro-isochinolinium-Br ⁻	145 °C
p-Nitro-benzyl-3.4-dihydro-isochinolinium-Br ⁻	193 °C
Benzyl-1-methyl-3.4-dihydro-isochinolinium-Br ⁻	207 °C

Von allen Ausgangssalzen wurden Kernresonanz-Spektren in TFE als Lösungsmittel aufgenommen, die ihre Identität und Reinheit sicherstellten. Auch die Elementaranalysen stimmten gut mit den berech=

neten Werten überein. Manche Salze neigen zur Aufnahme von Wasser oder Alkohol in den Kristall.

Über die Ausbeuten werden in diesem Falle bewußt keine Angaben gemacht. Prinzipiell wäre stets eine Ausbeute von 100 % zu erwarten, da folgende Voraussetzungen gegeben sind: Die Ausgangsstoffe sind rein, die Reaktion ist exotherm, das gebildete Salz ist in dem Lösungsmittel (Aceton) fast vollkommen unlöslich und Konkurrenz-Reaktionen finden nicht statt. Da es sich jedoch bei der Quaternierung um eine bimolekulare Reaktion handelt, die einem Zeitgesetz II.Ordnung folgt, verlangsamt sich der Umsatz bei fortschreitender Reaktion im Sinne einer negativen Exponentialfunktion. Dies bedeutet, daß man nach drei Tagen etwa 60 bis 70 % der theoretischen Ausbeute absaugen kann, nach drei Wochen etwa 90 % und nach drei Monaten fast 100 %.

Zu Abschnitt C.

8.16-Di-p-nitro-phenyl-piperazino-(2,1-a:5,4-a')-di-isochinolin 12

9 3,45 g p-Nitro-benzyl-isochinolinium-Br⁻ (10 mMol) werden in 50 ml Methanol durch Erwärmen gelöst und unter Rühren mit 15 ml einer 1n Lösung von Kalium-tert.-butylat in tert.Butanol versetzt. Der Ansatz, der milchig trüb und gelb geworden ist, wird eine Std. auf dem Wasserbad gekocht. Danach wird abgesaugt und mit Methanol und Wasser gewaschen. Die Ausbeute an trockenem, ziegelrotem Rohprodukt beträgt 1,30 g oder ca. 50 % d.Th. Fp.: 250 °C

Durch Umfällen aus DMF/Methanol erhält man tiefrote Kristalle vom Fp. 265°C.

C ₃₂ H ₂₄ N ₄ O ₄	(528,5)	Ber. C	72,71	H	4,57	N	10,59
		Gef. C	72,85	H	4,70	N	10,70

Molekulargewicht (in Campher nach Rast): Mittelwert 480

NMR-Spektren von 12:

In DMSO- d_6 treten folgende Signale auf: AA'BB'-Quartett bei 8,12 und 7,45 ppm (p-Nitro-phenyl) der Intensität 8; Aromaten-Multiplett der Intensität 8; AB-Quartett bei 6,42 und 5,47 ppm ($J=7,5$ Hz) für H^3/H^4 der Intensität 4 (Kopplung durch Doppelresonanz bewiesen); AB-Quartett bei 5,55 und 5,05 ppm ($J=10$ Hz) für H^1/H^9 der Intensität 4.

Demgegenüber treten in $CDCl_3/DMF-d_6$ folgende Veränderungen ein: AB-Quartett bei 6,28 und 5,58 ppm ($J=7,5$ Hz) für H^3/H^4 der Intensität 4; Singulett bei 5,01 ppm für H^1+H^9 der Intensität 4.

15 Zu Abschnitt D.

1-Methylen-N-benzyl-1.2-dihydro-isochinolin (12a)

3,14 g N-Benzyl-1-methyl-isochinolinium-Bromid (10 mMol) werden in 75 ml Äthanol gelöst und auf $0^\circ C$ vorgekühlt. Unter Rühren wird sodann 1 Äquivalent NaOH (10 mMol NaOH in 1 ml Wasser und 9 ml Äthanol) tropfenweise eingetragen; die Lösung wird dabei erst kirschrot und dann wieder hellgelb. Nach 12-stündigem Stehen im Kühlschrank bei $-20^\circ C$ sind große, farblose, rechteckige Kristalle unter der Mutterlauge gewachsen.

In einer vorgekühlten und mit Argon gespülten Schutzgasfritte werden die Kristalle mit Argon abgepreßt, etwas eiskalter Alkohol dient zum Waschen. Dann wird der Kolben mit dem Filtrat gegen einen leeren ausgewechselt und durch Anlegen von Hochvakuum an die Fritte das Präparat getrocknet.

An der Luft sintert das Präparat unter Dunkelgrünfärbung zusammen. Die Ausbeute beträgt 1,95 g entsprechend 84 % d.Th. Fp.: $34-35^\circ C$.

$C_{17}H_{15}N$ (233,31) Ber. C 87,52 H 6,48
Gef. C 86,73 H 6,50

NMR-Spektrum von 19a: Aromaten-Multiplett der Intensität 5+4; AB-Quartett bei 5,99 und 5,45 ($J=7,5$ Hz) für H^3/H^4 der Intensität 2; Singulett bei 4,14 ppm für $N-CH_2-$ der Intensität 2; AB-Quartett bei 4,55 und 3,68 ppm ($J=3$ Hz) für H_a/H_b der Intensität 2. (Abgebildet auf S.17, NMR III)

N-Benzyl-1-methyl-isochinolinium-Bromid aus 19a

Durch Ansäuern der Lösung von 19a in Benzol mit wenig HBr (48 %) in Eisessig bildet sich unter Wärmeentwicklung das Bromid, welches nach Zugabe von Aceton auskristallisiert. Fp.: 212 °C

$C_{17}H_{16}NBr$ (314,23)	Ber. C 64,98	H 5,13
	Gef. C 64,83	H 5,20

NMR-Spektrum des Bromids in TFE: Aromaten-Multiplett der Intensität 5+6; Singulett bei 6,07 ppm für $N-CH_2-$ der Intensität 2; Singulett bei 3,36 ppm für $-CH_3$ der Intensität 3.

(Abgebildet auf S.17, NMR II)

Das selbe Spektrum erhält man, wenn man 19a in TFE löst. Wenn man eine Lösung von 19a in Benzol mit wenig TFE ansäuert, erhält man das gleiche Spektrenbild, jedoch sind die chemischen Verschiebungen der einzelnen Signale aufgrund von Lösungsmiteleinflüssen verändert.

1-Methylen-N-o-chlor-benzyl-1.2-dihydro-isochinolin (19b)

Darstellung wie 19a, Fp.: 62-64 °C Ausb.: 2,3 g $\hat{=}$ 86 % d.Th.

$C_{17}H_{14}NCl$ (267,76)	Ber. C 76,26	H 5,27
	Gef. C 75,85	H 5,10

NMR-Spektrum von 19b in Benzol: Aromaten-Multiplett der Intensität 4+4; AB-Quartett bei 5,85 und 5,45 ppm ($J=7,5$ Hz) für H^3/H^4 der Intensität 2; Singulett bei 4,35 ppm für $N-CH_2-$ der Intensität 2; AB-Quartett bei 4,48 und 3,56 ppm ($J=3$ Hz) für H_a/H_b der Intensität 2.

N-o-Chlor-benzyl-1-methyl-isochinolinium-Bromid aus 12b

Darstellung analog 19a, Fp.: 219 °C

$C_{17}H_{15}NCl$ Br (348,68) Ber. C 58,55 H 4,34

Gef. C 58,75 H 4,25

NMR-Spektrum des Bromids in TFE: Aromaten-Multipllett der Intensität 4+6; Singulett bei 6,15 ppm für N-CH₂- der Intensität 2; Singulett bei 3,41 ppm für -CH₃ der Intensität 3.

1-Methylen-N-p-nitro-benzyl-1.2-dihydro-isochinolin (19c)

Darstellung wie 19a, Farbe: gelb, Fp.: 99-100 °C Ausb.: 2,25 g

$C_{17}H_{14}N_2O_2$ (278,31) Ber. C 73,37 H 5,07 $\hat{=}$ 81 % d.Th.

Gef. C 72,46 H 5,06

NMR-Spektrum von 19c in Benzol: Aromaten-Multipllett der Intensität 4+4; AB-Quartett bei 5,85 und 5,48 ppm (J=7,5 Hz) für H³/H⁴ der Intensität 2; Singulett bei 3,94 ppm für N-CH₂- der Intensität 2; AB-Quartett bei 4,50 und 3,37 ppm (J=3 Hz) für H_a/H_b der Intensität 2.

N-p-Nitro-benzyl-1-methyl-isochinolinium-Bromid aus 19c

Darstellung analog 19a, Fp.: 229 °C

$C_{17}H_{15}N_2O_2$ Br (359,23) Ber. C 56,84 H 4,21

Gef. C 56,59 H 4,30

NMR-Spektrum des Bromids in TFE: Aromaten-Multipllett der Intensität 4+6; Singulett bei 6,24 ppm für N-CH₂- der Intensität 2; Singulett bei 3,35 ppm für -CH₃ der Intensität 3.

1-Methylen-N-p-cyan-benzyl-1.2-dihydro-isochinolin (19d)

Darstellung wie 19a, jedoch in Äthanol/Wasser 1:1 als Lösungsmittel. Flockt sehr schnell gelb aus, Fp.: 99 °C Ausb.: 2,1 g

$C_{18}H_{14}N_2$ (258,33) Ber. C 83,69 H 5,46 $\hat{=}$ 81,5 % d.Th.

Gef. C 83,41 H 5,50

NMR-Spektrum von 19d in Benzol: Aromaten-Multipllett der Intensität 4+4; AB-Quartett bei 5,85 und 5,46 (J=7,5 Hz) für H³/H⁴

der Intensität 2; Singulett bei 3,93 ppm für N-CH₂- der Intensität 2, zwei breite, nicht zu Dubletts aufgelöste Signale (bei sonst sehr guter Auflösung des Spektrums) bei 4,48 und 3,36 für H_a/H_b der Intensität 1+1.

N-p-Cyan-benzyl-1-methyl-isochinolinium-Bromid aus 19d

Darstellung analog 19a, Fp.: 224 °C Ausb.: 2,3 g $\hat{=}$ 86 % d.Th.

C₁₈H₁₅N₂ Br (339,24) Ber. C 63,73 H 4,46

Gef. C 63,69 H 4,60

NMR-Spektrum des Bromids in TFE: Aromaten-Multiplett der Intensität 4+6; Singulett bei 6,16 ppm für N-CH₂- der Intensität 2; Singulett bei 3,33 ppm für -CH₃ der Intensität 3.

9 N-Benzyl-1-äthyl-isochinolinium-Iodid (21a)

Die Kristalle der Methylenbase 19a werden in Methyliodid (2,33 g = 10 mMol in 50 ml) bei Zimmertemperatur gelöst und stehen gelassen. Nach etwa 10 min. kommen neue, schwach gelb-grün getönte Kristalle aus der Lösung heraus, die später abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert werden.

Die Ausbeute beträgt 3,1 g entsprechend 82 % d.Th. Fp. 230 °C, ab 200 °C beginnenden Zersetzung (Iod !)

C₁₈H₁₈N I (375,25) Ber. C 57,61 H 4,84

Gef. C 57,03 H 4,79

NMR-Spektrum von 21a in TFE (Abgebildet auf S.20): Aromaten-Multiplett der Intensität 5+6; Singulett bei 6,11 ppm für N-CH₂- der Intensität 2; Quartett bei 3,83 ppm und Triplet bei 1,53 ppm (J=8 Hz) für -CH₂-CH₃ -Gruppe der Intensitäten 2 und 3.

N-o-Chlor-benzyl-1-äthyl-isochinolinium-Iodid (21b)

Darstellung wie 21a, Ausbeute 3,2 g $\hat{=}$ 78 % d.Th., Fp.: 239 °C (Z.)

C₁₈H₁₇NCI I (409,70) Ber. C 52,77 H 4,18

Gef. C 52,80 H 4,30

NMR-Spektrum von 21b in TFE: Aromaten-Multiplett der Intensität

4+6; Singulett bei 6,15 ppm für N-CH_2 - der Intensität 2; Quartett bei 3,85 ppm und Triplett bei 1,63 ppm ($J=8$ Hz) für $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ der Intensität 2 und 3.

21 1-(2.4.6-Trinitro-phenyl-)methylen-N-benzyl-1.2-dihydro-isochinolin

(23a). 2,33 g Methylenbase 19a (10 mMol) in 50 ml Benzol werden unter Rühren mit 2,48 g 2-Chlor-1.3.5-trinitro-benzol ("Pikrylchlorid") in Benzol (50 ml) versetzt. Der Ansatz färbt sich augenblicklich tiefblau, über Nacht scheiden sich im Kühlschrank dunkle, messing-glänzende Kristalle ab. Diese werden abgesaugt, mit viel Äthanol gewaschen und getrocknet.

Ausbeute 3,9 g $\hat{=}$ 89 % d.Th., Fp.: 230 °C (unter Verpuffen)

$\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_6$ (444,41)

Ber. C 62,16 H 3,63

Gef. C 61,41 H 3,59

NMR-Spektrum von 23a in TFE: Singulett bei 8,90 ppm für 2 Protonen des Trinitrophenyl-Restes der Intensität 2; Aromaten-Multiplett der Intensität 6+5; Singulett bei 6,20 ppm für N-CH_2 - der Intensität 2; Singulett bei 5,74 ppm für 1-Methylen-Gruppe der Intensität 2. Die gelbe Lösung von 23a in TFE enthält also das Kation 22. Mit Deutero-TFE bildet sich an der 1-Stellung eine Monodeutero-methylen-Gruppe aus (5,74 ppm, Intensität 1).

N-Benzyl-1-(2.4.6-trinitro-)benzyl-isochinolinium-Perchlorat (22)

Nach Verrühren der dunklen Kristalle von 23a mit wässriger Perchlorsäure (60 %) erhält man nach kurzer Zeit ein farbloses Kristallinat vom Fp. 168 °C (Zers.), welches beim Auflösen in Wasser und org. Lösungsmitteln (Aceton, Alkohol) wieder eine tiefblaue Lösung ergibt. Das NMR-Spektrum des farblosen Perchlorats in TFE stimmt mit demjenigen von 23a in TFE überein.

1-(2.4.6-Trinitro-phenyl-)methylen-N-p-nitro-benzyl-1.2-dihydro-isochinolin (23c)

Darstellung wie 22a, Ausbeute 4,05 g $\hat{=}$ 83 %, Fp.: Verpuffung,
bei ca. 200 °C.

$C_{23}H_{15}N_5O_8$ (489,40) Ber. C 56,45 H 3,09

Gef. C 55,74 H 3,30

NMR-Spektren, Aussehen und Verhalten gegen starke Säuren wie 22a.

Eintopf-Reaktion zur Darstellung von 22a (Vgl. W.Augstein⁵⁹⁾S.22)

Lösung A: 3,14 g (10 mMol) N-Benzyl-1-methyl-isochinolinium-Bromid
in 50 ml Wasser auf 0 °C vorgekühlt

Lösung B: 2,48 g (10 mMol) 2-Chlor-1.3.5-trinitrobenzol ("Pikryl-
chlorid") in 50 ml Chloroform

Lösung C: 2,76 g (20 mMol) K_2CO_3 (wfr.) in 25 ml Wasser bei 0 °C

Die Lösungen werden in der Reihenfolge A-B-C vereinigt und 30 min.
stark gerührt. Danach Abtrennung der Chloroform-Phase, welche tief
blau ist, und Zusatz von Petroläther (70-90 °C); kühl stellen zum
Auskristallisieren.

Dieses Präparat und das aus der Methylenbase 19a gewonnene sind
identisch (Analyse, IR, NMR)

Aus 1-Methyl-N-benzyl-3.4-dihydro-isochinolinium-Bromid konnte
keine stabile Methylenbase dargestellt werden.

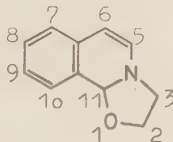
Zu Abschnitt E.

Oxazolidino-[2.3-a]-1.2-dihydro-isochinoline ("Oxazolidine")

Die Numerierung der Positionen erfolgt in Anlehnung an RIS 10310
(The Ring Index⁷⁸⁾).

Allgemeine Vorschrift zur
Darstellung der Bis-Nitro-
phenyl-Oxazolidine vom Typ 25:

10 mMol des Nitro- (bzw. Cyan-)benzyl-
isochinolinium-Bromids und 10 mMol des Nitro-benzaldehyds werden
in 100 ml Äthanol klar gelöst und in einem Eisbad vorgekühlt.



10 mMol NaOH in 1 ml Wasser und 9 ml Äthanol werden tropfenweise unter Rühren zugesetzt. Der Ansatz verbleibt im Eisbad und wird weiter gerührt, bis nach 5 bis 15 min. eine erste Trübung einsetzt, die recht schnell zu einem gelben Niederschlag zusammenflockt. Das Produkt kann noch innerhalb der ersten Stunde in guter Ausbeute abgesaugt werden. Die so gewonnenen Präparate sind analysenrein und liefern einwandfreie NMR-Spektren, eine Methode zum Umkristallisieren wurde nicht gefunden. Alle Nitro-Derivate 25 schmelzen unter Zersetzung, Schmelzpunkte können nur bedingt gemessen werden.

2-p-Nitro-phenyl-3-p-nitro-phenyl-oxazolidino-[2.3-a]-1.2-dihydro-isoquinolin (25a)

$C_{23}H_{17}N_3O_5$ (415,41) Ber. C 66,50 H 4,13
Ausbeute: 3,3 g $\hat{=}$ 80 % Gef. C 66,16 H 4,20 Fp.: ca. 160°
NMR-Spektrum in DMSO: AB-Quartett bei 6,5 und 5,8 ppm ($J=7,5$ Hz) für H^5/H^6 der Intensität 2; Singulett bei 6,1 ppm für H^{11} der Intensität 1; AB-Quartett bei 5,3 und 5,1 Hz für H^2/H^3 der Intensität 2; Aromaten-Multiplett der Gesamtintensität 12.

2-m-Nitro-phenyl-3-p-nitro-phenyl-oxazolidino-[2.3-a]-1.2-dihydro-isoquinolin (25b)

$C_{23}H_{17}N_3O_5$ (415,41) Ber. C 66,50 H 4,13
Ausbeute: 3,5 g $\hat{=}$ 85 % Gef. C 66,30 H 4,31 Fp.: ca. 135°
Das NMR-Spektrum in DMSO entspricht im wesentlichen demjenigen von 25a

2-p-Nitro-phenyl-3-m-nitro-phenyl-oxazolidino-[2.3-a]-1.2-dihydro-isoquinolin (25c)

$C_{23}H_{17}N_3O_5$ (415,41) Ber. C 66,50 H 4,13
Ausbeute: 3,6 g $\hat{=}$ 87 % Gef. C 66,08 H 4,31 Fp.: ca. 135°
Das NMR-Spektrum in DMSO entspricht im wesentlichen demjenigen von 25a

2-p-Nitro-phenyl-3-p-cyan-phenyl-oxazolidino-[2.3-a]-1.2-dihydro-
isochinolin (25d)

$C_{24}H_{17}N_3O_3$ (395,42) Ber. C 72,89 H 4,33 N 10,62

Ausbeute 3,6 g $\hat{=}$ 91 % Gef. C 72,59 H 4,33 N 10,71

Fp.: ca. 165 °C (Zers.)

NMR-Spektrum in DMSO entspricht im wesentlichen demjenigen von 25a

2-p-Nitro-phenyl-3-p-nitro-phenyl-5-methyl-oxazolidino-[2.3-a]-
1.2-dihydro-isochinolin (36)

Darstellung vollkommen analog 25 (S.66).

$C_{24}H_{19}N_3O_5$ (429,44) Ber. C 67,12 H 4,45 N 9,78

Ausbeute 3,7 g $\hat{=}$ 86 % Gef. C 67,20 H 4,61 N 9,96

Fp.: ca. 95 °C (Zers.)

NMR-Spektrum in Aceton- d_6 : Aromaten-Multiplett der Intensität 12; Singulett bei 6,38 ppm für H^{11} der Intensität 1; Singulett bei 5,62 ppm für H^6 der Intensität 1; AB-Quartett bei 5,35 und 5,20 (J=6 Hz) für H^2/H^3 der Intensität 2; Singulett bei 1,88 ppm für 5-Methyl der Intensität 3.

In $CDCl_3$ wird das gleiche Spektrum erhalten; allein das AB-Quartett für H^2/H^3 besteht nur mehr aus einer starken Bande mit zwei kleinen Seitenbanden. Die Intensität des gesamten Signals beträgt 2, die Verschiebung 5,00 ppm. Dieses "Verschwimmen" eines AB-Quartetts bis hin zu einem scharfen Singulett der Intensität 2 ist gerade bei der Gruppe N-CH(Ph)-CH(Ph)-O von Isochinolinium-äthanol und deren Anhydrobasen öfter beobachtbar; ein und dasselbe Substrat kann in verschiedenen Lösungsmitteln ein Singulett bzw. ein wohl aufgelöstes Quartett geben. Die übrigen Signale sind von dieser Veränderung nicht berührt; sie sind in beiden Fällen gleich gut aufgelöst.

Beim Ansäuern des Lösung von 36 in Aceton mit TFE erhält man das typische Äthanol-Spektrum: Singulett bei 10,85 ppm für H^{11} der

Intensität 1; Aromaten Multiplett der Intensität 13; AB-Quartett für Äthanol-Protonen bei 6,93 und 6,56 ppm ($J=8$ Hz) der Intensität 2; Singulett für Methylgruppe bei 3,00 ppm, Intensität 3.

26 Halogenierung der Oxazolidine

1-p-Nitro-phenyl-2-p-nitro-phenyl-2-(4-brom-)isochinoliniumbromid-äthanol (33a)

830 mg des Oxazolidins 25a (2 mMol) in Nitrobenzol/Benzol 1:2 werden mit 2 mMol Br_2 in CCl_4 versetzt. Unter Rühren scheidet sich sofort ein festes, nicht kristallines gelbes Produkt ab, welches lufttrocken in Aceton aufgenommen wird. Aus der klaren Aceton-Lösung scheiden sich in wenigen Std. farblose Kristalle des Äthanol-Bromids ab.

$\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{BrN}_3\text{O}_5$ Br (575,25) Ber. C 48,02 H 2,97

Fp: ca. 190 °C (Zers.) Gef. C 47,88 H 3,13

Ausbeute: 980 mg $\hat{=}$ 85 % d.Th.

2-p-Nitro-phenyl-3-p-nitro-phenyl-6-brom-oxazolidino-[2.3-a]-1.2-dihydro-isochinolin (34a)

575 mg des Äthanol 33a werden in Äthanol gelöst und mit 1 ml 1n NaOH unter Rühren versetzt. Es kommt sofort ein schwach gelber Niederschlag, der sich gut zusammenballt.

$\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{BrN}_3\text{O}_5$ (494,32) Ber. C 55,88 H 3,26

Fp: ca. 120 °C (Zers.) Gef. C 56,31 H 3,51

Ausbeute: 390 mg $\hat{=}$ 79 % d.Th.

1-p-Nitro-phenyl-2-p-cyan-phenyl-2-(4-brom)isochinoliniumbromid-äthanol (33b)

$\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{BrN}_3\text{O}_3$ Br (555,26) Ber. C 51,91 H 3,08

Fp: ca. 185 °C (Zers.) Gef. C 52,43 H 3,19

Ausbeute: 920 mg $\hat{=}$ 83 % d.Th.

2-p-Nitro-phenyl-3-p-cyan-phenyl-6-brom-oxazolidino-[2.3-a]-1.2-dihydro-isochinolin (34b)

$C_{24}H_{16}BrN_3O_3$ (474,33) Ber. C 60,77 H 3,40
 Fp: ca. 125 °C (Zers.) Gef. C 60,91 H 3,35
 Ausbeute: 390 mg $\hat{=}$ 82 % d.Th.

1-p-Nitro-phenyl-2-p-nitro-phenyl-2-(3-methyl-4-brom-)isochinoliniumbromid-äthanol (37) (analog 33)

$C_{24}H_{19}BrN_3O_5$ Br (589,27) Ber. C 48,91 H 3,25
 Fp: ca. 190 °C (Zers.) Gef. C 49,37 H 3,04
 Ausbeute: 1 g $\hat{=}$ 85 % d.Th.

2-p-Nitro-phenyl-3-p-nitro-phenyl-5-methyl-6-brom-oxazolidino-[2.3-a]-1.2-dihydro-isochinolin (38) (analog 34)

$C_{24}H_{18}BrN_3O_5$ (508,35) Ber. C 56,70 H 3,56
 Fp: ca. 115 °C (Zers.) Gef. C 56,30 H 3,65
 Ausbeute: 430 mg $\hat{=}$ 84 % d.Th.

1-Phenyl-2-phenyl-2-(4-brom-)isochinoliniumbromid-äthanol (33d)

$C_{23}H_{19}BrNO$ Br (485,25) Ber. C 56,93 H 3,94 Br 32,93
 Fp.: 232-34 °C Gef. C 57,61 H 4,25 Br 32,6
 Ausbeute: 930 mg $\hat{=}$ 95 % d.Th.

NMR-Spektrum in TFE / Aceton- d_6 : Dublett bei 10,22 ppm für H^{11} (Fernkopplung $J=1,5$ Hz) der Intensität 1; Dublett bei 9,17 ppm für H^5 (Fernkopplung $J=1,5$ Hz) der Intensität 1; Aromaten-Multiplett der Intensität 14; AB-Quartett bei 6,60 und 6,20 ppm für Äthanol-Protonen ($J=7,5$ Hz) der Intensität 2.

2-Phenyl-3-phenyl-6-brom-oxazolidino-[2.3-a]-1.2-dihydro-isochinolin (34d)

$C_{23}H_{18}BrNO$ (404,32) Ber. C 68,32 H 4,48 Br 19,76
 Fp.: 108-9 °C Gef. C 68,17 H 4,69 Br 19,5
 Ausbeute: 330 mg $\hat{=}$ 82 % d.Th.

NMR-Spektrum in Benzol- d_6 : Aromaten-Multiplett der Intensität 14; Singulett für H^{11} bei 6,30 ppm der Intensität 1; Singulett bei 6,07 ppm für H^5 der Intensität 1; AB-Quartett bei 4,67 und 4,25

ppm für H^2/H^3 ($J=6,5$ Hz) der Intensität 2.

Dasselbe in Aceton- d_6 : Aromaten-Multipllett der Intensität 14; Singulett bei 6,68 ppm für H^{11} der Intensität 1; Singulett bei 6,17 ppm für H^5 der Intensität 1; Singulett mit verbreitertem Sockel für H^2/H^3 bei 4,87 ppm der Intensität 2.

28 Iodierung des Oxazolidins 31a

2,3-Diphenyl-6-iod-oxazolidino-[2.3-a]-1.2-dihydro-isochinolin

Eine Suspension von 650 mg des Oxazolidins 31a in Äthanol (2 mMol) wird unter Rühren mit 508 mg (2 mMol) Iod in Äthanol versetzt. Dabei entsteht eine klare Lösung, die nur schwach von Iod gefärbt ist. Sofort danach werden 2 ml 1n NaOH eingerührt. Nach wenigen Minuten kristallisiert eine rein farblose Substanz aus. Dieses Präparat behält auch nach längerem Bewahren über Phosphorsäureanhydrid im Vakuum-Exsiccator genau 1 Mol Kristall-Äthanol im Molekül.

$C_{23}H_{18}INO \cdot C_2H_5OH$ (497,39)

Ber. C 60,37 H 4,86 I 25,51

Fp.: 130-32 °C

Gef. C 59,91 H 4,99 I 25,15

Ausbeute 640 mg $\hat{=}$ 65 % d.Th.

Das Präparat ist lichtempfindlich; die dem Licht zugewandte Seite des Präparate-Gläschens wird in wenigen Tagen braun.

NMR-Spektrum in Benzol- d_6 : Aromaten-Multipllett der Intensität 14; Singulett bei 5,94 ppm für H^{11} der Intensität 1; Singulett bei 4,77 ppm für H^5 der Intensität 1; AB-Quartett bei 5,35 und 4,57 ppm ($J=4$ Hz) für H^2/H^3 der Intensität 2; dazu die Signale des Kristall-Äthanol der Intensität von genau 1 Mol.

Spektrum des Isochinolinium-Äthanol-Kations in Aceton- d_6 / TFE:

Dublett bei 10,3 Hz ($J=1,5$ Hz, Fernkopplung) für H^1 der Intensität 1; Dublett bei 9,25 Hz ($J=1,5$ Hz, Fernkopplung) für H^3 der Intensität 1; Aromaten-Multipllett der Intensität 14; AB-Quartett bei

6,58 und 6,21 ppm ($J=7,5$ Hz) für die Äthanol-Protonen der Intensität 2.

In Benzol- d_6 / TFE ergibt sich wieder ein scharfes Singulett für die beiden Äthanol-Protonen (Intensität 2) bei sonst gleichen Befunden (Lösungsmiteleinfluß).

Darstellung der Dimeren des Typs 29.

Zur Kennzeichnung der an den Phenylkernen unterschiedlich substituierten Dimeren des Typs 29 soll zunächst ein Schema dienen: Der Substituent, der vom Benzyl-isochinolinium-Salz in das Molekül eingebracht wird, wird A genannt, derjenige, der vom Benzaldehyd stammt, B.

Nr.	Subst.A	Subst.B	Nr.	Subst.A	Subst.B
29a	---	---	29g	p-Cl	o-Cl
29b	---	o-Cl	29h	p-Br	o-Cl
29c	o-Cl	o-Cl	29i	p-Cl	p-Cl
29d	o-Cl	---	29k	---	p-Cl
29e	m-Cl	---	29l	p-Br	p-Cl
29f	p-Cl	---	29m	p-OCH ₃	o-Cl

Typischer Ansatz: 10 mMol des Benzyl-isochinolinium-Salzes und 30 mMol des Benzaldehyds werden in 100 ml MeOH/ EtOH 1:1 gelöst. Unter Rühren wird eine Lösung von 6 mMol NaOH in 0,6 ml Wasser und 5,4 ml Äthanol langsam zugegeben. Der Ansatz bleibt dabei klar, die Farbe vertieft sich langsam über gelb nach kirschrot. Frühestens nach dreitägigem Stehen bei Zimmertemperatur beginnt ein farbloser Niederschlag sich mikrokristallin an der Gefäßwand abzuscheiden; nach 10 Tagen ist das Dimere in einer Ausbeute von durchschnittlich ca. 20 % d.Th., bezogen auf Benzylisochinolinium-Salz, auskristallisiert.

Es ist nicht vorteilhaft, den molaren Unterschuß an Alkali von Anfang an auf 1 Äquivalent heraufzusetzen; dies bringt keine Ausbeuteverbesserung, sondern unreinere Niederschläge. Unschädlich

ist hingegen, nach Ablauf von 2 Wochen die fehlenden 4 mMol NaOH nachzudosieren. Auf diese Weise lassen sich Ausbeuten über 50 % erzielen. Dieses Verhalten läßt darauf schließen, daß für die Reaktion ein recht enger pH-Bereich der Mutterlauge Bedingung ist.

Dimeres 29a:

$C_{46}H_{38}N_2O_2$ (650,82) Ber. C 84,89 H 5,88 N 4,31 O 4,92

Fp.: 184-86 °C Gef. C 84,65 H 5,81 N 4,40 O 5,2

Molgewicht osmometrisch in Benzol: 653 ± 3 %

Ausbeute: 27 % d.Th. nach 10 Tagen.

1.2-Diphenyl-2-isochinoliniumbromid-äthanol 30a

1300 mg des Dimeren 29a (2 mMol) werden in ca. 10 ml Aceton aufgeschlämmt und unter Rühren mit 2 ml HBr in Eisessig (40 %) versetzt. Es entsteht eine klare, gelbliche Lösung, die unverzüglich mit 100 ml Diäthyläther verdünnt wird. Dadurch wird sofort ein gelblich-weißer, dicker, krümeliger Niederschlag abgeschieden. Dieses nicht kristalline Produkt zeigt keinen klaren Schmelzpunkt; bei ca. 70°C sintert es zu einem Harz zusammen, welches dann erst bei über 230°C flüssig wird. Das Vorprodukt, dessen Analysenwerte schon recht gut mit den für 30a berechneten übereinstimmen, ist in Aceton leicht löslich, schon nach wenigen Minuten kommt es jedoch in gröberen, farblosen Kristallen wieder heraus. Die Ausbeute wird unter der Annahme berechnet, daß aus 1 Mol des Dimeren 2 Mol Äthanol-Bromid entstehen.

$C_{23}H_{20}NO Br$ (406,34) Ber. C 67,98 H 4,96

Fp.: 235-36°C Gef. C 67,69 H 5,05

Ausbeute: 1480 mg ± 86 % d.Th.

NMR-Spektrum beweist Struktur 30

2.3-Diphenyl-oxazolidino-[2.3-a]-1.2-dihydro-isochinolin (31a)

812 mg des Bromids 30a (2 mMol) werden in 20 ml Äthanol gelöst und mit 20 ml Wasser verdünnt. Diese Lösung wird bei 0°C unter

Rühren mit 2 ml 1n NaOH versetzt; sofort fällt das farblose Oxazolidin aus.

$C_{23}H_{19}NO$ (325,41) Ber. C 84,89 H 5,88

Fp.: 109-10°C Gef. C 84,86 H 6,06

Ausbeute: 615 mg $\hat{=}$ 95 % d.Th.

NMR-Spektrum beweist Struktur 31

Dimeres 29b:

$C_{46}H_{36}Cl_2N_2O_2$ (719,71) Ber. C 76,76 H 5,04 Cl 9,85

Fp.: 193-96°C Gef. C 76,60 H 5,16 Cl 9,69

Ausbeute: 29 % d.Th. nach 10 Tagen

Molgewicht osmometrisch in Benzol: 726 ± 3 %

1-(o-Chlor-phenyl)-2-phenyl-isochinoliniumbromid-äthanol 30b

$C_{23}H_{19}ClNO$ Br (440,79) Ber. C 62,67 H 4,34

Fp.: 229-30°C Gef. C 62,49 H 4,48

Ausbeute: 1410 mg $\hat{=}$ 80 % d.Th.

NMR-Spektrum beweist Struktur 30

2-(o-Chlor-phenyl)-3-phenyl-oxazolidino-[2.3-a]-1.2-dihydro-isochinolin 31b

$C_{23}H_{18}ClNO$ (359,85) Ber. C 76,76 H 5,04

Fp.: 107-09°C Gef. C 76,55 H 5,14

Ausbeute: 625 mg $\hat{=}$ 87 % d.Th.

NMR-Spektrum beweist Struktur 31

Dimeres 29c:

$C_{46}H_{34}Cl_4N_2O_2$ (788,60) Ber. C 70,05 H 4,34 Cl 17,98

Fp.: 201-03°C Gef. C 69,64 H 4,48 Cl 17,55

Ausbeute: 31 % d.Th. nach 10 Tagen

Molgewicht osmometrisch in Benzol: 792 ± 3 %

1.2-Di-o-chlor-phenyl-2-isochinoliniumbromid-äthanol 30c

$C_{23}H_{18}Cl_2NO$ Br (475,24) Ber. C 58,12 H 3,81

Fp.: 236-38°C Gef. C 57,73 H 3,99

Ausbeute: 1430 mg $\hat{=}$ 75 % d.Th.

NMR-Spektrum beweist Struktur 30

2.3-Di-(o-chlor-phenyl)-oxazolidino-[2.3-a]-1.2-dihydro-isochinolin

$C_{23}H_{17}Cl_2NO$ (394,30) Ber. C 70,05 H 4,34 (31c)

Fp.: 110-112°C Gef. C 69,35 H 4,41

Ausbeute: 675 mg $\hat{=}$ 86 % d.Th.

NMR-Spektrum beweist Struktur 31

Für die im folgenden beschriebenen Dimeren 29d bis 29m wurden die Folgeprodukte des Typs 30 und 31, Äthanole und Oxazolidine, in der Regel nicht mehr präparativ dargestellt; zur Sicherstellung ihrer Zugehörigkeit zum Strukturtyp 29 sind folgende Informationen hinreichend: Molekulargewichtsbestimmung in Benzol (osmometrisch) und das NMR-Spektrum des Isochinolinium-Äthanol-Kations, welches registriert wird, wenn 29 mit TFE angesäuert zur Messung kommt.

Dimeres 29d:

$C_{46}H_{36}Cl_2N_2O_2$ (719,71) Ber. C 76,76 H 5,04 Cl 9,85

Fp.: 189-90°C Gef. C 76,43 H 5,29 Cl 9,7

Ausbeute: 13 % d.Th. nach 10 Tagen

Molgewicht osmometrisch in Benzol: 691 $\pm$ 5 %

NMR-Spektrum des Kations 30d

Dimeres 29e:

$C_{46}H_{36}Cl_2N_2O_2$ (719,71) Ber. C 76,76 H 5,04 Cl 9,85

Fp.: 181-83°C Gef. C 75,88 H 5,11 Cl 9,65

Ausbeute: 15 % d.Th. nach 10 Tagen

Molgewicht osmometrisch in Benzol: 669 $\pm$ 5 %

NMR-Spektrum des Kations 30e

Dimeres 29f:

$C_{46}H_{36}Cl_2N_2O_2$ (719,71) Ber. C 76,76 H 5,04 Cl 9,85

Fp.: 179-82°C Gef. C 76,35 H 5,10 Cl 9,45

Ausbeute: 33 % d.Th. nach 10 Tagen

Molgewicht osmometrisch in Benzol: 682 ± 5 %

NMR-Spektrum des Kations 3of

Dimeres 29g:

$C_{46}H_{34}Cl_4N_2O_2$	(788,60)	Ber.	C 70,05	H 4,34	Cl 17,98
Fp.: 193-95 °C		Gef.	C 69,89	H 4,32	Cl 17,56

Ausbeute: 18 % d.Th. nach 10 Tagen

Molgewicht osmometrisch in Benzol: 794 ± 5 %

NMR-Spektrum des Kations 3og

Dimeres 29h:

$C_{46}H_{34}Br_2Cl_2N_2O_2$	(877,54)	Ber.	C 62,96	H 3,90
Fp.: 185-89 °C		Gef.	C 62,58	H 3,78

Ausbeute: 11 % d.Th. nach 10 Tagen

Molgewicht osmometrisch in Benzol: 805 ± 5 %

NMR-Spektrum des Kations 3oh

Dimeres 29i:

$C_{46}H_{34}Cl_4N_2O_2$	(788,60)	Ber.	C 70,05	H 4,34	Cl 17,98
Fp.: 179-83 °C		Gef.	C 70,21	H 4,53	Cl 17,80

Ausbeute: 11 % d.Th. nach 10 Tagen

NMR-Spektrum des Kations 3oi

Dimeres 29k:

$C_{46}H_{36}Cl_2N_2O_2$	(719,71)	Ber.	C 76,76	H 5,04	Cl 9,85
Fp.: 173-75 °C		Gef.	C 76,34	H 4,87	Cl 9,48

Ausbeute: 10 % d.Th. nach 10 Tagen

Molgewicht osmometrisch in Benzol: 733 ± 5 %

NMR-Spektrum des Kations 3ok

Dimeres 29l:

$C_{46}H_{34}Br_2Cl_2N_2O_2$	(877,54)	Ber.	C 62,96	H 3,90
Fp.: 178-82 °C		Gef.	C 62,41	H 4,01

Ausbeute: 15 % d.Th. nach 10 Tagen

Molgewicht osmometrisch in Benzol: 820 ± 5 %

NMR-Spektrum des Kations $\underline{\underline{301}}$

Dimeres 29m:

$C_{48}H_{40}Cl_2N_2O_4$ (779,78) Ber. C 73,93 H 5,17

Fp.: 192-93 °C Gef. C 73,05 H 5,25

Ausbeute: 29 % d.Th. nach 10 Tagen

Molgewicht osmometrisch in Benzol: 730 ± 5 %

NMR-Spektrum des Kations $\underline{\underline{30m}}$

Des weiteren wurde versucht, Komponenten, die nach dem Reaktionsweg I Oxazolidine bilden, mit Komponenten, die nach Weg II Dimere liefern, miteinander zu kreuzen. Es wurden also Nitro-benzyl-iso-chinolinium-Salze mit Benzaldehyd bzw. Chlorbenzaldehyd und umgekehrt (Chlor-)Benzyl-isochinolinium-Salze mit Nitro-benzaldehyden unter den "typischen Bedingungen" zur Umsetzung gebracht.

Alle diese Reaktionen verliefen unbefriedigend in der Hinsicht, daß keine zuverlässige Angabe über die Struktur der entstandenen Reaktionsprodukte gemacht werden kann. Die gewonnenen Präparate machen einen unsauberen Eindruck, sie ähneln weder den stets farblosen Dimeren, noch den stets rein gelben Oxazolidinen, sondern sehen sandfarbig, braun oder ziegelrot aus. Stets lassen sich jedoch aus den Produkten, deren Elementaranalyse für Anhydrobasen (Dimere sowie Oxazolidine) zutrifft, durch Ansäuern die entsprechenden Isochinolinium-Äthanole sowohl präparativ rein darstellen als auch NMR-spektroskopisch nachweisen. Im übrigen gibt es sowohl Ähnlichkeiten mit der Oxazolidin-Bildung, als auch mit der Dimeren-Bildung.

Dem Reaktionstyp I (Oxazolidine) entspricht: niedriger Schmelzpunkt (meist unter 125 °C), Molgewicht (osmometrisch wie massenspektrometrisch keine höhere Masse als die des Monomeren), Farbigkeit.

Dem Reaktionstyp II (Dimere) entspricht: Rotfärbung der Mutterlaugen, langsame Bildung der Niederschläge, geringe Ausbeuten (Größenordnung 20 %), bandenreiche, nicht interpretierbare NMR-Spektren.

In der folgenden Tabelle werden die besagten Rohprodukte, deren Struktur allein durch die Äthanole charakterisiert ist, die sich aus ihnen mit Säure bilden, aufgeführt:

Nr.	Subst.A	Subst.B	Nr.	Subst.A	Subst.B
29n	---	m-NO ₂	29t	m-Cl	m-NO ₂
29o	---	p-NO ₂	29u	p-Br	m-NO ₂
29p	o-Cl	m-NO ₂	29v	p-OCH ₃	p-NO ₂
29q	p-Cl	m-NO ₂	29w	p-NO ₂	---
29r	p-Cl	p-NO ₂	29x	p-NO ₂	p-Cl
29s	p-Br	p-NO ₂	29y	p-NO ₂	o-Cl

Dünnschicht-chromatographische Untersuchung der Dimeren 29a, b und c.

Die Dimeren des Typs 29 sind in so hohem Maße säure-empfindlich, daß eine chromatographische Untersuchung mit dem gebräuchlichsten Sorptionsmittel - Kieselgel G nach Stahl - nicht möglich ist. Mit Benzol oder CS₂ als Fließmittel entstehen lange Schwänze, die sich vom Start bis fast an die Front ziehen und deren Luminiscenz (blau) im UV-Licht an die Isochinolinium-äthanole erinnert, die aus den Dimeren mit Säure entstehen.

Mit Schichten aus neutralem Aluminiumoxid ⁷⁹⁾ ist hingegen eine einwandfreie Chromatographie möglich.

Hierzu werden 3 mm³ einer 1 %igen benzolischen Lösung der Probe

79) Fertigplatten: DC-Alufolie Aluminiumoxid neutral F₂₅₄ Typ E o,20 mm Schichtdicke. Herst: E.Merck, Darmstadt

mit einer Mikroliterpipette am Startpunkt aufgetragen; die Platte wird so lange in eine mit Fließmitteldampf gesättigte Entwicklungskammer gestellt, bis das Fließmittel etwa 10 cm aufgestiegen ist. Durch Fluoreszenz-Löschung bei 254 nm gibt sich hernach der Substanzfleck zu erkennen.

Bei Variation des Fließmittels (Benzol; CS_2 ; mit Zusätzen von Äthanol, Butanol, Pyridin) erhält man stets nur einen einzigen Fleck von den Substanzen 29a, b und c. Die R_f -Werte der drei Substrate sind unter ähnlichen Bedingungen ähnlich oder fast gleich.

32 Bromierung des Dimeren 29a

650 mg (1 mMol) des Dimeren 29a werden in 75 ml Benzol gelöst und bei Zimmertemperatur unter Rühren mit 2 mMol Br_2 in CCl_4 versetzt. Die Farbe des Broms verschwindet sofort und ein fahl-gelbes, festes Produkt flockt aus und wird abgesaugt. (Die Vorschrift entspricht derjenigen für die Bromierung der Oxazolidine S. 69, der Niederschlag unterscheidet sich jedoch im Aussehen deutlich von dem Bromierungsprodukt des entsprechenden Oxazolidins 31a).

$\text{C}_{46}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{Br}_4$	(970,49)	Ber.	C 56,93	H 3,94
		Gef.	C 58,35	H 4,24

Ausbeute lufttrocken: 935 mg $\hat{=}$ 95 d.Th.

Löst man das lufttrockene, frische Bromierungsprodukt in Aceton, so kommen aus dieser Lösung im Laufe einiger Stunden farblose Kristalle. Durch Zugabe von Petroläther läßt sich weiteres Kristallisat gewinnen. Beim Einengen der Lösung ist der Geruch von Bromaceton wahrzunehmen.

Die Ausbeute an farblosem Kristallisat betrug 455 mg $\hat{=}$ 56 % d.Th. vom Schmelzpunkt 236 °C.

Nach Analyse, Mischschmelzpunkt, IR- und NMR-Spektrum ist das Kristallisat identisch mit dem 1,2-Diphenyl-2-isochinolinium-bromid-äthanol 29a.

Bromierung des Dimeren 29b

Vorschrift analog 29a

$C_{46}H_{36}Cl_2N_2O_2 \cdot Br_4$	(1039,39)	Ber.	C 53,15	H 3,49
		Gef.	C 54,81	H 3,75

Ausbeute lufttrocken: 990 mg $\hat{=}$ 95 % d.Th.

Salz aus Aceton: Ausbeute 535 mg $\hat{=}$ 60,5 % d.Th. des

1-(o-Chlor-phenyl)-2-phenyl-2-isochinoliniumbromid-äthanol 29b

(Analyse, Mischschmelzpunkt, IR, NMR)

Bromierung des Dimeren 29c

Vorschrift analog 29a

$C_{46}H_{34}Cl_4N_2O_2 \cdot Br_4$	(1108,29)	Ber.	C 49,85	H 3,09
		Gef.	C 51,73	H 3,39

Ausbeute lufttrocken: 1030 mg $\hat{=}$ 93 % d.Th.

Salz aus Aceton: Ausbeute 430 mg $\hat{=}$ 45 % d.Th. des

1,2-Di-o-chlor-phenyl-2-isochinoliniumbromid-äthanol 29c

(Analyse, Mischschmelzpunkt, IR, NMR)

+5 Ausführung der Massenspektrometrie

Die Massenspektren der Dimeren 29a, b und c wurden mit einem Spektrometer des Typs CH 5 der Firma Varian MAT, Bremen, aufgenommen.

Die Substanzproben wurden in einem Goldtiegelchen in die Ionisierungskammer gebracht (Direkteinlaß-System). Während das Tiegelchen von Zimmertemperatur auf ca. 200 °C aufgeheizt wurde, konnten mit Hilfe des Schnell-Schreibers (Rapid-Scan) laufend Spektren entnommen werden. Dabei wurde abwechselnd die Ioni-

sierungsenergie zu 16 bzw. 70 eV gewählt. Das Dimere 29a wurde zusätzlich noch zusammen mit dem Massenmarkierer PFK (Polyfluor-kerosin) aufgenommen, um die Massenzahl 650 für den Molekülpeak zweifelsfrei sicherzustellen.

Zum Umzeichnen in Strichspektren wurden die Original-Spektren von 16 eV und 150 °C Proben temperatur zugrunde gelegt (MS I - III, S. 54). Bei anderen Bedingungen ergeben sich Unterschiede in den absoluten und relativen Intensitäten, jedoch nicht in den Massenzahlen. Bei 70 eV war auch von 29a kein Molekülpeak zu erhalten; grundsätzlich sind unter diesen Bedingungen die leichten Fragmente auf Kosten der schwereren begünstigt.

55 7,15-Dibenzoyl-di-chinolino-[2,1-c:2',1'-f]-piperazin 50

3,28 g (10 mmol) N-Phenacyl-chinolium-Bromid in 70 ml Äthanol/Wasser 1:1 werden unter Rühren mit 6 ml 2n NaOH versetzt. Die Mutterlauge wird tiefrot; es fällt ein orange Niederschlag. Durch Erwärmen auf dem Wasserbad werden Mutterlauge und Niederschlag heller gelb-orange. Nach dem Abkühlen wird abgesaugt und mit Methanol/Wasser gewaschen.

$C_{34}H_{26}N_2O_2$ (494,6)

Ber. C 82,57 H 5,66

Gef. C 81,65 H 5,72

Ausbeute: 1,90 g $\hat{=}$ 77 % d.Th. vom Fp. 133 °C (beginnende Zersetzung, Sintern).

Charakteristische Massen im Massenspektrum (CH 5):

494 (MP, sehr schwach), 493 (intensiv), 390, 388, 371, 347-51, 245 (sehr intensive Hauptmasse), 146, 143, 105, 77.

Die vorliegende Dissertation entstand in der Zeit von Januar 1968 bis Dezember 1970, im Institut für organische Chemie der Justus Liebig-Universität Gießen.

Meinem hochverehrten Lehrer

Herrn Prof. Dr. F. K r ö h n k e ,
unter dessen Leitung ich diese Arbeit anfertigte, danke ich herzlich für seine wertvollen Anregungen und seine stets wohlwollende Unterstützung.

Ebenso bin ich den Herren Professoren

Dr.P.Ehrlich, Dr.G.Fritz, Dr.R.Hoppe und Dr.K.Neumann sowie allen meinen anderen akademischen Lehrern für die mir zuteil gewordene wissenschaftliche Ausbildung und Förderung zu Dank verpflichtet.

Im Einzelnen schulde ich Dank den Herren Dr.E.G.Hoffmann, MPI Mülheim/Ruhr, für Kernresonanz-Experimente bei hohen Feldstärken, Dr.D.Henneberg, MPI Mülheim/Ruhr, für die Aufnahme von Massenspektren, und Dr.H.Ahlbrecht für wertvolle Ratschläge und Diskussion spektroskopischer Probleme. Herrn Dr.O.Weißbach, Frankfurt/M., Beilstein-Institut, danke ich für Nomenklaturvorschläge.

Allen Angestellten des Instituts für organische Chemie danke ich für die gute und korrekte Arbeit in Analytik, Spektroskopie, Chemikalien-Versorgung, Werkstatt usw., womit sie den Fortgang der wissenschaftlichen Arbeit erleichtert, wenn nicht überhaupt ermöglicht haben.

Lebenslauf

Am 7. April 1942 wurde ich, Gernot Müller, als Sohn des Bankkaufmanns Eduard Müller und seiner Ehefrau Anna, geb. Albrecht, in Wanfried/Werra, Reg. Bez. Kassel, geboren. Nach Besuch der Volksschule in Wanfried 1949-53 und des Gymnasiums in Eschwege 1953-62 legte ich im Februar 1962 an der Friedrich-Wilhelm-Schule, Eschwege, das Abitur ab.

Im Sommersemester 1962 begann ich das Studium der Chemie in Gießen und bestand im Sommer 1964 die Diplom-Vorprüfung. Danach belegte ich für drei Semester Chemie an der Universität Hamburg und kehrte zum Sommersemester 1966 wieder nach Gießen zurück. Hier bestand ich im März 1967 die mündliche Diplom-Prüfung und erhielt im Dezember 1967 das Diplom.

Seit Januar 1968 bin ich Doktorand und Verwalter einer wissenschaftlichen Assistentenstelle am Institut für organische Chemie der Justus Liebig-Universität.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten:

v. Denffer, Dittmar, Ehrlich, Fritz, Gosselck, Hanle, Hédrich, Herrmann, E. G. Hoffmann, Hoppe, Horn, Kirsch, Kröhnke, Kühnl, v. Lappo-Danilewski, K. Neumann, W. P. Neumann, Reichardt, Richter, Scharmann, Seifert, H. J. Staudinger, Teske, Woll (in Gießen);
Grützmacher, Heyns, Jantzen, Knappwost, Kropf, Nast, Paulsen, Remy, Schimank, Sinn, Thieliicke, Thorn, Walter, Weiss (in Hamburg).

